Holsboer
Gründer
Benkert

Handbuch der Psychopharmakotherapie


Springer

F. Holsboer, G. Gründer, O. Benkert (Hrsg.)

Handbuch der Psychopharmakotherapie

Florian Holsboer
Gerhard Gründer
Otto Benkert
(Hrsg.)

Handbuch der Psychopharmakotherapie

Mit 174, zum Teil farbigen Abbildungen und 155 Tabellen

Springer

Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2-10
80804 München

Prof. Dr. Gerhard Gründer
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Prof. Dr. Otto Benkert
Ehemals: Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
55131 Mainz
www.ottobenkert.de

ISBN-13 978-3-540-20475-6 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag
springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Renate Scheddin
Projektmanagement: Renate Schulz
Lektorat: Karin Dembowsky, München
Layout und Einbandgestaltung: deblik Berlin
Satz: Fotosatz Karlheinz Detzner, Speyer
SPIN: 10720432
Gedruckt auf säurefreiem Papier 2126 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Die Entdeckung der Psychopharmaka und ihre Einführung in die Behandlung psychiatrisch Erkrankter stellt eine der größten Innovationen der gesamten Medizin dar. Dass man mit chemischen Substanzen Geisteszustände beeinflussen kann, war schon in der Antike bekannt. Auf die ersten Arzneimittel, mit denen psychische Leiden erfolgreich behandelt werden konnten, musste aber bis in die 1950-er Jahre gewartet werden, als französische und Schweizer Pharmakologen und Psychiater Substanzklassen identifizierten und erprobten, die noch heute das Grundkonzept der Psychopharmakologie darstellen. Die ersten Psychopharmaka lösten eine grundlegende Wandlung des wissenschaftlichen Denkstils in der Psychiatrie aus und hatten segensreiche Auswirkungen auf die Art des Umgangs mit psychiatrischen Patienten. Dennoch sind Psychopharmaka immer noch Gegenstand zahlreicher Kontroversen. Es erstaunt, dass in keiner anderen medizinischen Fachdisziplin alternative Betrachtungsweisen, die sich um wissenschaftliche Absicherung gar nicht bemühen, auch heute, gerade im deutschsprachigen Raum, so große Anhängerschaft finden. Während in China die verschiedenartigen Pflanzenextrakte, die aus der dortigen traditionellen Medizin abgeleitet sind, zunehmend durch »westliche« Medikamente ersetzt oder zumindest ergänzt werden, haben chinesische Arzneien ihren Umsatz in Europa vervielfacht. Offenbar ist es vielen Menschen, aber auch Ärzten, noch nicht geheuer, Erkrankungen des Gehirns, dessen biologische Komplexität wir nur in einzelnen wenigen Facetten kennen, mit chemischen Substanzen zu behandeln, deren Wirkmechanismen uns bis heute – über 50 Jahre nach ihrer Einführung – unbekannt geblieben sind.

Die Initiative zu diesem Handbuch wurde von Otto Benkert ergriffen, und die Herausgeber betrachten es als wichtige Aufgabe, die psychiatrische Pharmakotherapie sowohl hinsichtlich ihrer klinischen Möglichkeiten als auch ihrer theoretischen Grundlagen gut zu positionieren. Seit der Entdeckung der Medikamente gegen Depression, Manie, Angst und Schizophrenie in den 1950-er Jahren sind mehr Fortschritte erreicht worden, als dies auf den ersten Blick erscheint und in Schlagwörtern wie »Innovationskrise« widergespiegelt wird. Neue Antidepressiva haben wesentlich weniger Nebenwirkungen, und das Risiko, sich durch Überdosierung zu vergiften, ist nur noch geringfügig. Die heute zur Verfügung stehenden Antipsychotika haben ebenfalls weniger Nebenwirkungen, vor allem die sehr belastenden Bewegungsstörungen müssen nicht mehr akzeptiert werden. Diese und viele andere positive Eigenschaften erlauben ihren viel breiteren Einsatz, als dies früher noch möglich war, und haben geholfen, die Verwendung von Benzodiazepinen einzuschränken. Auch die Phasenprophylaxe ist durch neue Antikonvulsiva wesentlich bereichert worden.

Zahlreiche neue große Aufgaben sind für die Psychopharmakologie dazugekommen. Alte Menschen, die weniger gut auf Psychopharmaka ansprechen, so zu behandeln, dass die Risiken der Chronifizierung vermieden werden, sind ebenso wie die Demenztherapien zwei zentrale Zukunftsaufgaben unseres Fachs.

Was wir noch immer vermissen, ist die Umsetzung der vielen Impulse aus der Grundlagenforschung in neue Psychopharmaka. Noch immer basieren alte wie neue Antidepressiva auf Wirkmechanismen, die eine Verstärkung der Neurotransmission durch biogene Amine hervorrufen. Auch die Antipsychotika weisen eine geringe pharmakologische Diversifikation auf. Ergebnisse der Kausal- und der Pharmakogenetik, aber auch der hypothesengeleiteten Ursachenforschung haben sich bis heute noch nicht in grundsätzlich neue Arzneimittel übersetzen lassen. Ein möglicher Grund mag die Scheu der pharmazeutischen Industrie sein, die hohen Entwicklungskosten für ein neuartiges Wirkprinzip aufzubringen und damit ein Risiko einzugehen, das schwerer kalkulierbar ist als bei der Entwicklung eines Medikaments nach bewährtem Mechanismus. Letztendlich wird die Zahl der Patienten klein sein, die von einem neuartigen Medikament besonders profitieren, das für den betreffenden Patienten sozusagen maßgeschneidert ist und damit auch einen ganz spezifischen Wirkmechanismus besitzt. Ein wesentlicher Hinderungsgrund für spezifische Medikamente ist das Fehlen von Labormarkern, mit deren Hilfe der Arzt entscheiden kann, welches das richtige Medikament für den richtigen Patienten ist. Für die Industrie ist die Fragmentierung des sehr lukrativen Markts sicher eine berechtigte Befürchtung.

Einer gesamtökonomischen Betrachtung allerdings halten diese Einwände nicht Stand. Es hat sich gezeigt, dass sich die Umsetzung der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung nicht auf die Entwicklung immer spezifischer wirkender Pharmaka beschränken darf. Dem Kliniker müssen auch Labortests als Entscheidungshilfen für die Differenzialtherapie zugänglich gemacht werden.

In diesem Handbuch werden auch diese Aspekte aufgeführt und gezeigt, wie die akademische Grundlagenforschung im Akkord mit der klinischen Forschung helfen wird, den Weg für große Innovationen zu ebnen.

Bis diese »großen« Ziele erreicht sind, muss der klinisch tätige Psychiater die ihm zur Verfügung stehenden Möglichkeiten mit größtmöglichem Pragmatismus ausschöpfen. Hierzu gehören pharmakokinetische Daten und genetische Untersuchungen ebenso wie die von nosologischen Konzepten losgelösten »Off-label«- und Kombinationstherapien. Diese Aspekte haben in unserem Handbuch den größten Raum erhalten. Wir waren bei der Auswahl der Themen und ihrer Verfasser bestrebt, ausgewogen die Möglichkeiten der Grundlagenforschung mit Anregungen für die Praxis zu verbinden. Die Vorbereitung zur ersten Auflage hat sich über eine erheblich längere Zeit hingezogen, als wir ursprünglich geplant hatten. Wir danken daher vor allem denjenigen Autoren, die lange auf das Erscheinen der ersten Auflage warten mussten, für ihre Geduld.

Unser Dank gilt in besonderem Maße Frau Dembowsky für ihre Lektoratsarbeit, Frau Junkert für die Unterstützung der Herausgeber und Herrn Nagels für die Unterstützung bei der Endredaktion.

Florian Holsboer, München
Gerhard Gründer, Aachen
Otto Benkert, Mainz
Im Herbst 2007

Inhaltsverzeichnis

Funktionale Psychopharmakotherapie

Spezielle Psychopharmakotherapie

Spezielle Arzneimittelinteraktionen

Anhang

Autorenverzeichnis

Aldenhoff, Josef, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Universität Kiel
Niemannsweg 147
D-24105 Kiel
j.aldenhoff@zip-kiel.de

Anderer, Peter, PD Dr.
Universitätsklinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
peter.anderer@meduniwien.ac.at

Anghelescu, Ion-George, Prof. Dr.
Klinik und Hochschulambulanz
für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
ion.anghelescu@charite.de

Bachteler, Daniel, Dr.
Ehemals: Zentralinstitut
für Seelische Gesundheit
Abt. Psychopharmakologie
J5
D-68159 Mannheim

Baumann, Pierre, Prof. Dr.
Unité de biochimie
et psychopharmacologie clinique
Département universitaire
de psychiatrie adulte (DUPA)
Université de Lausanne
Hôpital de Cery
CH-1008 Prilly-Lausanne
Pierre.Baumann@chuv.ch

Behl, Christian, Prof. Dr.
Institut für Physiologische Chemie
und Pathobiochemie
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Duisbergweg 6
D-55099 Mainz
cbehl@uni-mainz.de

Beneš, Heike, Dr., MUDr
Neurologische Klinik
der Universität Rostock
und
Somni bene Institut für
Medizinische Forschung und
Schlafmedizin Schwerin GmbH
Arsenalstraße 10
D-19055 Schwerin
heike.benes@somnibene.de

Benkert, Otto, Prof. Dr.
Ehemals: Psychiatrische Klinik und
Poliklinik der Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
otto.benkert@t-online.de
www.ottobenkert.de

Bogerts, Bernhard, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie,
Psychotherapie und
Psychosomatische Medizin
Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg
Postfach 4120
D-39016 Magdeburg
bernhard.bogerts@medizin.uni-
magdeburg.de

Bronisch, Thomas, Prof. Dr.
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
bronisch@mpipsykl.mpg.de

Colla, Michael, Dr.
Klinik und Hochschulambulanz für
Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
michael.colla@charite.de

Davids, Eugen, PD Dr.
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Katholische Kliniken Oberhausen
St. Josef Hospital
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität Duisburg-Essen
Mülheimer Straße 83
D-46045 Oberhausen
e.davids@kk-ob.de

Dielentheis, Thomas F., Dr. Dr.
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
Dielentheis@psychiatrie.klinik.uni-
mainz.de

Eckert, Anne, PD Dr.
Neurobiologisches Forschungslabor
Psychiatrische Universitätsklinik
Basel
Wilhelm Klein Strasse 27
CH-4025 Basel
anne.eckert@upkbs.ch

Eder, Matthias, Dr.
Klinische Neuropharmakologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
eder@mpipsykl.mpg.de

Eichhammer, Peter, PD Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Regensburg
Universitätsstraße 84
D-93053 Regensburg.
peter.eichhammer@medbo.de

Fehr, Christoph, Dr.
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
fehrc@uni-mainz.de

Fleischhacker, W. Wolfgang, Prof. Dr.
Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck
Abteilung für Biologische Psychiatrie
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck
wolfgang.fleischhacker@uibk.ac.at

Flügge, Gabriele, Prof. Dr.
Klinische Neurobiologie
Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4
D-37077 Göttingen
gfluegg@gwdg.de

Forsthoff, Anna, Dr.
Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität
Nussbaumstraße 7
D-80336 München
Anna.Forsthoff@med.uni-muenchen.de

Förstl, Hans, Prof. Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Ismaniger Straße 22
D-81675 München
hans.förstl@lrz.tu-muenchen.de

Franke, Petra, PD Dr.
Abteilung für Abhängigkeits-erkrankungen
Rheinische Kliniken Düsseldorf
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Bergische Landstraße 2
D-40629 Düsseldorf
petra.franke@lvr.de

Frey, Richard, Prof. Dr.
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
richard.frey@meduniwien.ac.at

Fritze, Jürgen, Prof. Dr.
Verband der privaten Krankenversicherung e. V.
Bayenthalgürtel 26
D-50968 Köln
juergen.fritze@pkv.de

Fuchs, Eberhard, Prof. Dr.
Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4
D-37077 Göttingen
efuchs@gwdg.de

Gastpar, Markus, Prof. Dr.
Fliedner Klinik Berlin
Ambulanz und Tagesklinik für psychologische Medizin
Charlottenstraße 65 (Am Gendarmenmarkt)
D-10117 Berlin
markus.gastpar@fliednerklinikberlin.de

Gouzoulis-Mayfrank, Euphrosyne, Prof. Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
D-50924 Köln
e.gouzoulis@uni-koeln.de

Grätzhofer, Elisabeth, Mag.
Universitätsklinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien

Gründer, Gerhard, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen
ggruender@ukaachen.de

Grunze, Heinz, Prof. Dr.
School of Neurology, Neurobiology and Psychiatry
Newcastle University
Leazes Wing, Royal Victoria Infirmary
Queen Victoria Road
Newcastle upon Tyne NE1 4LP
United Kingdom
heinz.grunze@ncl.at.uk

Hajak, Göran, Prof. Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg
Universitätsstraße 84
D-93053 Regensburg.
goeran.hajak@medbo.de

Hatzinger, Martin, PD Dr.
Psychiatrische Poliklinik
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
mhatzinger@uhbs.ch

Heinz, Andreas, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
andreas.heinz@charite.de

Hemmeter, Ulrich M., PD Dr. Dr.
Kantonale psychiatrische Dienste St. Gallen-Nord
Zürcherstrasse 30
CH-9501 Wil
ulrich.hemmeter@gd-kpdw.sg.ch

Henn, Fritz A., Prof. Dr.
Brookhaven National Laboratory
Directorial Services
P.O. Box 5000
Upton, NY 11973-5000
USA
henn@zi-mannheim.de

Herpertz, Sabine C., Prof. Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität Rostock
Gehlsheimer Straße 20
D-18147 Rostock
sabine.herpertz@med.uni-rostock.de

Herpertz-Dahlmann, Beate, Prof. Dr.
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der RTWH Aachen
Neuenhofer Weg 21
D-52074 Aachen
bherpertz-dahlmann@ukaachen.de

Heuser, Isabella, Prof. Dr.
Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
isabella.heuser@charite.de

Hevers, Wulf, PD Dr.
Carl-Ludwig-Institut für Physiologie
Liebigstraße 27a
04103 Leipzig
wulf.hevers@medizin.uni-leipzig.de

Hiemke, Christoph, Prof. Dr.
Psychiatrische Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55101 Mainz
hiemke@uni-mainz.de

Himmerich, Hubertus, Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen
hhimmerich@ukaachen.de

Hofer, Alex, PD Dr.
Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck
Abteilung für Biologische Psychiatrie
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck
a.hofer@i-med.ac.at

Hohagen, Fritz, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck
fritz.hohagen@psychiatrie.uk-sh.de

Holsboer, Florian, Prof. Dr. Dr.
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
holsboer@mpipsykl.mpg.de

Holsboer-Trachsler, Edith, Prof. Dr.
Abteilung für Depressionsforschung, Schlafmedizin und Neurophysiologie
Universitäre Psychiatrische Kliniken
Wilhelm Klein Strasse 27
CH-4025 Basel
edith.holsboer@upkbs.ch

Holtkamp, Kristian, PD Dr.
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der RTWH Aachen
Neuenhofer Weg 21
D-52074 Aachen
kholtkamp@ukaachen.de

Hoyer, Carolin, MPhil
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität zu Köln
D-50924 Köln
hoyer@ecnp.net

Hummer, Martina, Prof. Dr.
Fachärztin für Psychiatrie und Neurologie
Leopoldstraße 36/4
A-6020 Innsbruck
ordination@martinahummer.at

Kapfhammer, Hans-Peter, Prof. Dr. Dr.
Klinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Graz
Auenbrugger Platz 31
A-8036 Graz
Hans-Peter.Kapfhammer@klinikum-graz.at

Karow, Anne, Dr.
Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung (ZIS)
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
karow@uke.uni-hamburg.de

Kasper, Siegfried, Prof. Dr. Dr. h.c.
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
sci-biolpsy@meduniwien.ac.at

Kaufmann, Rainer Marco, Dr.
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Rainer.kaufmann@meduniwien.ac.at

Kaußner, Yvonne, Dr.
Interdisziplinäres Zentrum für Verkehrswissenschaften an der Universität Würzburg (IZVW)
Röntgenring 11
D-97070 Würzburg
yvonne.kaussner@psychologie.uni-wuerzburg.de

Keck, Martin E., PD Dr. Dr.
Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) und
Klinik Schlössli AG
Schlösslistrasse
CH-8618 Oetwil am See/Zürich
martin.keck@schloessli.ch

Kellner, Michael, PD Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
kellner@uke.uni-hamburg.de

Kienast, Thorsten, Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte
Charité – Universitätsmedizin Berlin und
PUK Charité im SHK
Große Hamburger Straße 5–11
D-10115 Berlin
thorsten.kienast@charite.de

Koch, Kathrin, Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Friedrich-Schiller-Univerität Jena
Philosophenweg 3
D-07743 Jena
kathrin.koch@med.uni-jena.de

Kohnen, Ralf, Prof. Dr., Dipl.-Psych.
Psychologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
und
IMEREM Institute for Medical Research Management and Biometrics GmbH
Scheurlstraße 21
D-90478 Nürnberg
kohnen@imerem.de

Köhr, Georg, PD Dr.
Molekulare Neurobiologie
Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung
Jahnstraße 29
D-69120 Heidelberg
kohr@mpimf-heidelberg.mpg.de

Kordon, Andreas, Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck
andreas.kordon@psychiatrie.uk-sh.de

Krause, Gerd, Dr.
Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie
Robert-Rössle-Straße 10
D-13125 Berlin
gkrause@fmp-berlin.de

Krieg, Jürgen-Christian, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Rudolf-Bultmann-Straße 8
D-35039 Marburg
kriegj@mailer.uni-marburg.de

Krüger, Hans-Peter, Prof. Dr.
Interdisziplinäres Zentrum für Verkehrswissenschaften an der Universität Würzburg (IZVW)
Röntgenring 11
D-97070 Würzburg
krueger@psychologie.uni-wuerzburg.de

Kühn, Ralf, Prof. Dr.
Institut für Entwicklungsgenetik
GSF – Nationales Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GmbH
D-85764 Neuherberg
Ralf.Kuehn@GSF.DE

Kühne, Ronald, Dr.
Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie
Robert-Rössle-Straße 10
D-13125 Berlin
kuehne@fmp-berlin.de

Lambert, Martin, PD Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
lambert@uke.uni-hamburg.de

Landgraf, Rainer, Prof. Dr.
Klinisches Institut
AG Verhaltensneuroendokrinologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
landgraf@mpipsykl.mpg.de

Landgrebe, Michael, Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg
Universitätsstraße 84
D-93053 Regensburg
Michael.Landgrebe@medbo.de

Lange, Sonja, Ass. jur.
FB Rechtswissenschaften, Lehrgebiet Zivil- und Zivilprozessrecht
Universität Hannover
Königsworther Platz 1
D-30167 Hannover
s.lange@jura.uni-hannover.de

Lange-Asschenfeldt, Christian H., Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Rheinische Kliniken Düsseldorf
Bergische Landstraße 2
D-40629 Düsseldorf
christian.lange-asschenfeldt@lvr.de

Lautenschlager, Marion M., Dr., Dipl.-Chem.
Spezialambulanz für Psychosen
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
marion.lautenschlager@charite.de

Lautenschlager, Nicola T., Prof. Dr.
WA Centre for Health and Ageing (M573)
School of Psychiatry and Clinical Neurosciences
University of Western Australia
35 Stirling Highway, Crawley, Perth, Western Australia 6009
Australia
nicola.lautenschlager@uwa.edu.au

Leweke, F. Markus, PD Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität zu Köln
D-50924 Köln
m.leweke@uni-koeln.de

Lorscheider, Markus
Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
lorscheider@psychiatrie.klinik.uni-mainz.de

Lüddens, Hartmut, Prof. Dr.
Psychiatrische Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
lueddens@mail.uni-mainz.de

Lutz, Beat, Prof. Dr.
Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 6
D-55099 Mainz
beat.lutz@uni-mainz.de

Magistretti, Pierre, Dr.
Centre de Neurosciences Psychiatriques
Département de Psychiatrie
CHUV - Université de Lausanne
und
Brain Mind Institute
Ecole Polytechnique de Lausanne (EPFL)
CH-1015 Lausanne
Pierre.Magistretti@unil.ch

Maier, Wolfgang, Prof. Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn
Wolfgang.Maier@ukb.uni-bonn.de

Meindorfner, Charlotte, Dipl.-Psych.
Interdisziplinäres Zentrum für Verkehrswissenschaften an der Universität Würzburg (IZVW)
Röntgenring 11
D-97070 Würzburg
roth@psychologie.uni-wuerzburg.de

Michaelis, Thomas, Dr.
Biomedizinische NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-37070 Göttingen
tmichae@gwdg.de

Möller, Hans-Jürgen, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Nußbaumstraße 7
D-80336 München
hans-juergen.moeller@med.uni-muenchen.de

Müller, Marianne B., Dr.
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
muellerm@mpipsykl.mpg.de

Müller, Matthias J., PD Dr., Dipl.-Psych.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Gießen
und Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Marburg-Süd
Zentrum für Soziale Psychiatrie Mittlere Lahn
Licher Straße 106
D-35394 Gießen
mjmueller@zsp-mittlere-lahn.de

Müller, Walter E., Prof. Dr.
Pharmakologisches Institut
Biozentrum
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt
Marie-Curie-Straße 9
D-60439 Frankfurt am Main
pharmacolNat@em.uni-frankfurt.de

Naber, Dieter, Prof. Dr.
Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung (ZIS)
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
naber@uke.uni-hamburg.de

Ohl, Frauke, Prof. Dr.
Department »Animals, Science & Society«
Faculty of Veterinary Medicine
University of Utrecht
PO Box 80.166
NL-3508 TD Utrecht
Yalelaan 2
f.ohl@vet.uu.nl

Paulzen, Michael, Dr., Dipl.-Kfm.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen
mpaulzen@ukaachen.de

Pollmächer, Thomas, Prof. Dr.
Zentrum für psychische Gesundheit
Klinikum Ingolstadt GmbH
Krumenauerstraße 25
D-85049 Ingolstadt
thomas.pollmaecher@klinikum-ingolstadt.de

Praschak-Rieder, Nicole, Prof. Dr.
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
nicole.praschak-rieder@akh-wien.ac.at

Prinz, Aloys, Prof. Dr.
Institut für Finanzwissenschaft II
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Wilmergasse 6–8
D-48143 Münster
A.Prinz@wiwi.uni-muenster.de

Raddatz, Eric, Dr.
Département de Physiologie
Faculté de Biologie et Médecine
Université de Lausanne
CH-1015 Lausanne
eric.raddatz@unil.ch

Regen, Francesca
Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
francesca.regen@charite.de

Rosenthal, Walter, Prof. Dr.
Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie
Robert-Rössle-Straße 10
D-13125 Berlin
rosenthal@fmp-berlin.de

Rösner, Susanne, Dr., Dipl.-Psych.
Fachbereich Epidemiologische Forschung/Fachbereich Interventionsforschung: Diagnostik und Therapieevaluation
IFT Institut für Therapieforschung
Parzivalstraße 25
D-80804 München
roesner@ift.de

Rupprecht, Rainer, Prof. Dr.
Abteilung für Klinische Neurophysiologie
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München
Nußbaumstraße 7
D-80336 München
Rainer.Rupprecht@med.uni-muenchen.de

Saletu, Bernd, Prof. Dr.
Universitätsklinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
bernd.saletu@meduniwien.ac.at

Saletu-Zyhlarz, Gerda, Prof. Dr.
Universitätsklinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
gerda.saletu-zyhlarz@meduniwien.ac.at

Scherbaum, Norbert, Prof. Dr.
Klinik für abhängiges Verhalten und Suchtmedizin
Rheinische Kliniken Essen
Kliniken/Institut der Universität Duisburg-Essen
Virchowstraße 174
45147 Essen-Holsterhausen
Norbert.Scherbaum@uni-essen.de

Schloss, Patrick, PD Dr.
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5
D-68159 Mannheim
patrick.schloss@zi-mannheim.de

Schlösser, Ralf, PD Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Friedrich-Schiller-Univerität Jena
Philosophenweg 3
D-07743 Jena
Ralf.Schloesser@uni-jena.de

Schmitt, Ulrich, Dr.
Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
schmitt@mail.psychiatrie.klinik.uni-mainz.de

Schmitt, Ulrich, PD Dr.
Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
schmitt@mail.psychiatrie.klinik.uni-mainz.de

Schwertfeger, Natascha, Dr.
Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie (CBF)
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
natascha.schwertfeger@charite.de

Sendtner, Michael, Prof. Dr.
Institut für Klinische Neurobiologie
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 11
Sekretariat_Prof.Sendtner@klinik.uni-wuerzburg.de

Sommer, Frank, Prof. Dr.
Klinik für Männergesundheit
Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
sommer@maennergesundheit.info

Soyka, Michael, Prof. Dr.
Privatklinik Reichenbach b. Meiringen AG
Postfach 612
CH-3860 Meiringen
Michael.Soyka@PM-Klinik.ch

Spanagel, Rainer, Prof. Dr.
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Abt. Psychopharmakologie
J5
D-68159 Mannheim
spanagel@zi-mannheim.de

Steiger, Axel, Prof. Dr.
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
steiger@mpipsykl.mpg.de

Ströhle, Andreas, PD Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
andreas.stroehle@charite.de

Szegedi, Armin, Prof. Dr.
Global Clinical Development
Organon
56 Livingston Avenue
Roseland, NJ 07068
USA
armin.szegedi@organon.com

Trott, Götz-Erik, Prof. Dr.
Luitpoldstraße 2–4
D-63739 Aschaffenburg
Praxis-Trott@t-online.de

Vogt, Thomas, PD Dr.
Klinik für Neurologie
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1
D-55127 Mainz
vogt@neurologie.klinik.uni-mainz.de

Vollmayr, Barbara, Dr.
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5
D-68159 Mannheim
vollmayr@zi-mannheim.de

Weber, Matthias M., Prof. Dr.
Historisches Archiv der Klinik
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
mmw@mpipsykl.mpg.de

Wetter, Thomas-Christian, PD Dr.
Schlaflabor
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
wetter@mpipsykl.mpg.de

Wiedemann, Klaus, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Zentrum für Psychosoziale Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
wiedeman@uke.uni-hamburg.de

Wigger, Alexandra, Dr.
Ehemals: Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Klinisches Institut
AG Verhaltensneuroendokrinologie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München

Wolf, Christian, Prof. Dr. jur.
FB Rechtswissenschaften, Lehrgebiet Zivil- und Zivilprozessrecht
Universität Hannover
Königsworther Platz 1
D-30167 Hannover
chr.wolf@jura.uni-hannover.de

Wotjak, Carsten T., Dr.
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
e-mail:wotjak@mpipsykl.mpg.de

Wurst, Wolfgang, Prof. Dr.
Institut für Entwicklungsgenetik
GSF – Nationales Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GmbH
D-85764 Neuherberg
und
Molekulare Neurogenetik
Max-Planck-Institut für Psychatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
Wurst@GSF.DE

Zieglgänsberger, Walter, Prof. Dr.
Klinische Neuropharmakologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
wzg@mpipsykl.mpg.de

Zobel, Astrid, PD Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn
Astrid.Zobel@ukb.uni-bonn.de

Zurowski, Bartosz, Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck
Zurowski.B@Psychiatry.Uni-Luebeck.de

Abkürzungen

A

Aβ	β-Amyloid
AADC	aromatische Aminosäuredecarboxylase
AAV	adeno-assoziiertes Virus
ABC	*ATP binding cassette*
ABP	AMPA-Rezeptorbindeprotein
AC	Adenylatcyclase
ACE	*angiotensin converting enyzme*
ACEA	Arachidonoyl-2-chlorethylamid
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AChI	Aceltycholinesterasehemmer
ACPD	(1S,3R)-1-Aminocyclopentan-dicarboxylat
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AD	Alzheimer-Demenz
ADAS-cog-Skala	*Alzheimer Disease Assessment Scale*
ADDCT	*State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers*
ADE	Alkoholdeprivationseffekt
ADH	antidiuretisches Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADHS-SB	Selbstbeurteilungsskala ADHS
ADHS-DC	ADHS-Diagnosecheckliste
ADME	Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion
AES	Alkohol-Entzugsskala
AESB	Alkoholentzugssymptombogen
AGE	*advanced glycation endproducts*
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AgRP	Agouti-related-Peptid
AHI	Apnoe/Hypopnoe-Index
AIDS	*acquired immune deficiency syndrome*
AIF	*apoptosis-inducing factor*
AIMS	*Abnormal Involuntary Movement Scale*
ALDH	Aldehyddehydrogenase
ALPHA screen	*amplified luminescent proximity homogeneous assay*
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure
AMPT	α-Methyl-*para*-tyrosin
AN	Anorexia nervosa
ANKTM1	*ankyrin-like protein*
ANP	atriales natriuretisches Peptid
APA	*American Psychiatric Association*
APGAR	Punkteschema zur Beurteilung des Zustands von Neugeborenen
ApoE	Apolipoprotein E
APP	*amyloid precursor protein*
APV	2-Amino-5-phosphonovaleronsäure
ART-2020	Act-React-Testsystem 2020
ASEX	*Arizona Sexual Experience Scale*
ASG	*auditory sensory gating*
ASI	*Addicton Severity Index*
ASIC	*acid sensing ion channel*
ATP	Adenosintriphosphat
AUDIT	*The Alcohol Use Disorders Identification Test*
AVP	Arginin-Vasopressin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

B

BA	Brodmann-Areal
BAC	*bacterial artificial chromosome*
BDI	*Beck Depression Inventory*
BDNF	*brain-derived neurotrophic factor*
BED	*binge eating disorder*
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGT	Betain/GABA-Transporter
BISFW	*Brief Index of Sexual Functioning for Women*
BLA	basolateraler Kern der Amygdala
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Body-Mass Index
BN	Bulimia nervosa
BNST	*bed nucleus of the stria terminalis*
BOLD	*blood oxygen level-dependent*
BORB	*Birmingham Object Recognition Battery*
BPRS	*Brief Psychiatric Rating Scale*
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
BPSD	*behavioral and psychological symptoms in dementia*
BRET	Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer
BSG	Bundessozialgericht
Btm	Betäubungsmittel
BtmG	Betäubungsmittelgesetz

BtmVV	Betäubungsmittelsmittel-verschreibungsverordnung
BUB-Richtlinien	Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
BZ/BZD	Benzodiazepine
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
BZL	Benzodiazepinrezeptorliganden

C

CAARS	*Conners' Adult ADHS Rating Scale*
CACA	*cis*-4-Aminocrotonsäure
$CACNA_{1A}$	*gene encoding for the alpha*$_{1A}$ *subunit of a neuronal P/O type calcium channel*
CADASIL	*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*
CamKII	Ca-Calmodulin-Kinase II
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CAPS-Skala	*Clinician-Administered PTSD Scale* zur Diagnose und Schweregraderfassung der PTBS
CART	*cocaine and amphetamine regulated transcript*
CATIE	*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*
CB	Cannabinoidrezeptor
2-CB	4-Brom-2,5-dimethoxyphenylethylamin
CBASP	*cognitive behavioral analysis system of psychotherapy*
CBD	kortikobasale Degeneration
CBT	kognitive Verhaltenstherapie
CCK	Cholezystokinin
CCT	kraniale Computertomographie
CDC	*Centers for Disease Control*
cDNA	komplementäre DNA
CDR	*clinical decision rule*
CDR-SB	*Clinical Dementia Rating*
CDT	*carbohydrate-deficient transferrins* (Marker zur Erkennung von Alkoholmissbrauch)
CEA	*cost-effectiveness analysis*
CFS	*chronic fatigue syndrome*
CGI	*Clinical Global Impressions*
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CGRP	*calcitonin gene-related peptide*
ChAT	Cholinacetyltransferase
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
Cho	Cholin
CHO	*Chinese hamster ovary*
CIBIC-plus	*Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Information*
CIDI	*Composite International Diagnostic Interview*
CIPS	Collegium Internationale Psychiatrae Scalarum
CISM	*Critical Incident Stress Management*
CIWA	*Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale*
cM	Zentimorgan
CMV	Cytomegalovirus
CNP	*C-type natriuretic peptide*
CNQX	6-Cyano-7-nitrochinoxalin-2,3-dion
CNTF	*ciliary neurotrophic factor*
CoMFA	*comparative molecular field analysis*
COMT	Katechol-*O*-Methyltransferase
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Clinical Trials*
COX	Cyclooxygenase
CPA	Cyproteronacetat
CPAP	*continuous positive airway pressure*
CPP	*conditioned place preference* (konditionierte Platzpräferenz)
m-CCP	*m*-Chlorpiperazin
Cr	Kreatinin
CRD	*Centre for Reviews and Dissemination*
CREB	*cAMP response element binding protein*
CRF	*case report form*
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
CRO	*contract research organization*
CS	konditionierter Reiz
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit
CT	Computertomographie
CTD	*clinical trials directive*
CUtLASS	*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia*
CYP	Cytochrom-P450

D

Da	Dalton
DA	Dopamin
DAG	Diacylglycerin
DALY	*disability-adjusted life years*
DAOA	D-*amino acid oxidase activator*, früher G72
D-AP7	2-Amino-7-phosphonoheptansäure
DAR	Disulfiram-Alkohol-Reaktion
DAT	Dopamintransporter
DBI	*diazepam binding inhibitor*
DBS	Tiefenhirnstimulation (*deep brain stimulation*)
DBT	dialektisch-behaviorale Therapie

DETC-MeSO	*S*-Ethyl-*N*,*N*-diethylthiolcarbamat-sulfoxid
Dex	Dexamethason
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DβH	Dopamin-β-Hydroxylase
DHDOC	Dihydrodesoxykortikosteron
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHP	Dihydroprogesteron
DHPE	Dihydroxyphenylessigsäure
DHPG	3,4-Dihydroxyphenylglykol
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen
DISC	*disrupted in schizophrenia*
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DLK	Demenz mit Lewy-Körperchen
DLMO	*dim-light melatonin onset*
DMT	Dimethyltryptamin
DNQX	6,7-Dinitrochinoxalin-2,3-dion
DOB	2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin
DOM	2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin
DPA	Dipropylacetamid
DREAM	*downstream regulatory element antagonistic modulator*
DRPLA	dentatorubropallido-luysianische Atrophie
DRUID	*driving under the influence of alcohol, drugs and medicines*
DSM	*Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*
DST	Dexamethason-Suppressionstest
DTI	*diffusion tensor imaging*
DTNBP	*dystrobrevin binding protein*, Dystrobrevin-bindendes Protein (Dysbindin)
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure

E

EAAT	*excitatory amino acid transporter*
EbM	evidenzbasierte Medizin
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECS	Endocannabinoidsystem
ED	erektile Dysfunktion
EDS	exzessive diurale Schläfrigkeit
EEG	Elektroenzephalogramm
EFNS	*European Federation of Neurological Societies*
EFTA	*European Free Trade Association*
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
ELK1	Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
EM	*extensive metabolizer*
EMDR	*eye movement desensitization and processing*
EMEA	*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*
EMG	Elektromyogramm
EMMA	Archiv Europäischer Mausmutanten
eNOS	endotheliale NO-Synthase
ENU	Ethylnitrosoharnstoff
EOG	Elektrookulogramm
EPA	Eicosapentaensäure
EPI	Echo-Planar-Imaging
EPS	extrapyramidalmotorische Störungen
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
erfMRT	ereigniskorrelierte, funktionelle Magnetresonanztomographie
ERK	durch extrazelluläre Signale regulierte Kinasen
ES-Zellen	embryonale Stammzellen
ESS	*Epworth Sleepiness Scale*
EudraCT	*European Clinical Trials Database*
Europ-ASI	*European Addiction Severity Index*

F

FAAH	*fatty acid amide hydrolase*
FDA	*Food and Drug Administration*
FDG	Fluordesoxyglucose
FGG	Gesetz über die Freiwillige Gerichtsbarkeit
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie (funktionelle Kernspintomographie)
FMS	Fibromyalgiesyndrom
α-FP	α-Fetoprotein
FRET	Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer
FSAD	*female sexual arousal disorder*
FSFI	*Female Sexual Function Index*
FSH	follikelstimulierendes Hormon
FTD	frontotemporale Demenz
FTDP-17	frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus
FTLD	frontotemporale Lobärdegeneration
FTND	*Fagerström Test for Nicotine Dependence*

G

GABA	γ-Aminobuttersäure
GAD	Glutamatdecarboxylase
GAF	*Global Assessment of Functioning*
GAPs	GTPase aktivierendes Protein
GAQ	*Global Assessment Questionnaire*
GAS	generalisierte Angststörung
GAT	GABA-Transporter
GCP	gute klinische Praxis
GDNF	*glial cell-derived neurotrophic factor*
GDP	Guanosindiphosphat
GG	Grundgesetz

GGT	γ-Glutamyltransferase
GGTC	*German Genetrap Consortium*
GH	Wachstumshormon (*growth hormone*)
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon
GLAST	Glutamat-Aspartat-Transporter
GLT	Glutamattransporter
GluR	Glutamatrezeptor
GLYT	Glycintransporter
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
GPI	Globus pallidum internum
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Grb	*growth factor receptor-bound*
GRB-2	Gerüstprotein mit src-Homologiedomänen zur Koordination des MAP-Kinase-Signalwegs
GRIP	Glutamatrezeptor-interagierendes Protein
GRK	G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinase
GSK-3	Glykogensynthase-Kinase-3
GTP	Guanosintriphosphat
GTS	Gilles-de-la-Tourette-Syndrom

H

haChoT	hochaffiner Cholintransporter
HADAC	Histondeacetylase
HAM-A	Hamilton-Angstskala
HAM-D	Hamilton-Depressionsskala
HAT	Histonacetyltransferase
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene
HD	Chorea Huntington (*Huntington's disease*)
HERG	*human ether-a-go-go-related gene*
HHG-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse
HHL	Hypophysenhinterlappen
HHT-Achse	Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
HIV	*human immune deficiency virus*
HLA	humanes Leukozytenantigen
hnRNP	*heterogeneous nuclear ribonucleoprotein*
HPA-System	*hypothalamus-pituitary-adrenal system* (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-chromatographie
HSDD	*hypoactive sexual desire disorder*
HSP	*heat shock protein*
HSV	Herpes-simplex-Virus
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
HTA	*health technology assessment*
HTBS	*Health Technology Board of Scotland*
HTRF	*Homogeneous Time-Resolved Fluorescence*
HTS	*high-throughput screening* (Hochdurchsatztestung)
5-HTT	Serotonintransporter
5-HTTLPR	*serotonin transporter-linked polymorphic region*
HVL	Hypophysenvorderlappen
HVS	Homovanillinsäure

I

I4AA	Imidazol-4-essigsäure
IASP	*International Association of Pain*
IBZM	Iodbenzamid
ICADTS	*International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety*
ICD	*International Classification of Diseases*
ICH	*International Conference on Harmonization*
ICSD	*International Classification of Sleep Disorders*
IEG	*immediate early gene*
IELT	mittlere Verlängerung der intravaginalen Ejakulationslatenz
IES	*Impact of Event Scale*
IFSF	*Derogatis Interview for Sexual Functioning*
IIEF	*International Index of Erectile Function*
IIT	*investigator-initiated trial*
IFN-γ	Interferon-γ
IGF	*insulin-like growth factor*
IGFBP	IGF-bindendes Protein
IL	Interleukin
IM	*intermediate metabolizer*
IMPD	*investigational medicinal product dossier*
IP_3	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IP_4	Inositol-1,3,4,5-tetraphosphat
IPSC	*inhibitory postsynaptic current*
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
IPSRT	*interpersonal and social rhythm therapy*
IPT	interpersonale Psychotherapie
IRLS-Skala	*International RLS Study Group Severity Scale*
ITT	*intention to treat*

J

JAK-Kinasen — Januskopf-Kinasen (*just another kinase*)

K

K_D — Dissoziationskonstante
K_M — Michaeliskonstante
kb — Kilobase
keV — Kiloelektronenvolt
KHK — koronare Herzerkrankung
K.O. — *knock-out*
KVT — kognitive Verhaltenstherapie

L

L-AP4 — 2-Amino-4-phosphonobuttersäure
LAAM — Levo-1-α-Acetylmethadol
LC — Locus coeruleus
LGT-3 — Lern- und Gedächtnistest
LH — luteinisierendes Hormon
LIF — *leucemia inhibitory factor*
LOCF — *last observation carried forward*
LOLA — L-Ornithin-L-Aspartat
LORETA — *low-resolution electromagnetic tomography*
LPH — lipotropes Hormon
LQTS — Long-QT-Syndrom
LSD — D-Lysergsäurediethylamid
LSG — Landessozialgericht
LT — Lichttherapie
LTD — Langzeitdepression
LTP — Langzeitpotenzierung
LV — lentiviraler Vektor

M

mAChR — muskarinischer Acetylcholinrezeptor
MADRS — *Montgomery-Asberg Depression Scale*
6-MAM — 6-Monoacetylmorphin
MANOVA — multivariate Varianzanalyse
MAO — Monoaminoxidase
MAOI — Monoaminoxidaseinhibitor
MAP-Kinase — mitogenaktivierte Proteinkinase
MARS- Studie — *Munich Antidepressant Response Signature Study*
MATRICS — *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*
MBDB — *N*-Methyl-1,1,3-benzodioxol-5-yl-2-butanamin
MCH — melaninkonzentrierendes Hormon
MCI — *mild cognitive impairment*
MCST — *Modified Card Sorting Test*
MCV — *mean corpuscular volume*
MDA — Methylendioxyamphetamin
MDE — 3,4-Methylendioxyethylamphetamin
MDMA — Methyldioxymethamphetamin, »Ecstasy«
MDR — *multi-drug resistance*
MEK — Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
MEKK1 — MEK-Kinase 1
mGluR — metabotroper Glutamatrezeptor
MHPG — 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol
MHRA — *British Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency*
MI — Myokardinfarkt
mIns — myo-Inositol
MLR — Melanokortinrezeptor
MMAS — *Massachussetts Male Aging Study*
MMSE — *Minimental State Examination*
MNS — malignes neuroleptisches Syndrom
MOPEG — 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylen-glykol
mPFC — medialer präfrontaler Kortex
MPG — Medizinproduktegesetz
MPOA — mediale präoptische Region
MRS — Magnetresonanzspektroskopie
MRS SADS-C — *Mania Rating Scale*
MRT — Magnetresonanztomographie (MRI, Magnetresonanz-Imaging)
MSA — Multisystematrophie
MSH — melanozytenstimulierendes Hormon
MSLT — multipler Schlaflatenztest
MST — Morphinsulfat
MT — 3-Methoxytyramin
MTI — *magnetization transfer imaging*
MTOC — *microtubule organizing center*
MUSE — *Medicated Urethral System for Erection*
MVG — Münchener Verbaler Gedächtnistest

N

NA — Noradrenalin
NAA — *N*-Acetylaspartat
NAAG — *N*-Acetylaspartyl-Glutamat
NAALADase — *N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase*
naChoT — niederaffiner Cholintransporter
nAChR — nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NAD — Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NADP — Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NaSSA — noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
NAT — Noradrenalintransporter
NBQX — 6-Nitrosulfamoylbenzo(f)-chinoxalin-2,3-dion
NCAM — *neuronal cell adhesion molecule*

NCEP	*National Cholesterol Education Program*
NDRI	selektiver Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer
NET	Noradrenalintransporter (Norepinephrintransporter)
NFκB	*nuclear factor kappa B*
NGF	*nerve growth factor*
NIAAA	*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*
NICE	*National Institute of Clinical Excellence*
NIDA	*National Institute on Drug Abuse*
NIMH	*National Institute of Mental Health*
NINDS-AIREN	*National Institute of Neurological Disorders and Stroke & Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*
NK	Neurokinin
NKA	Neurokinin A
NMDA	*N*-Methyl-D-Aspartat
NMR	nukleare Magnetresonanztomographie
NMSP	*N*-Methylspiperon
NNK	*number needed to kill*
NNR	Nebennierenrinde
NNT	*number needed to treat*
NOS	*nitric oxide synthase*
nPGi	Nucleus paragigantocellularis
NPI	*Neuropsychiatric Inventory*
NPY	Neuropeptid Y
NRT	*nicotine replacement therapy*
NSAID	nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen
NSE	*neuron-specific enolase*
NT	Neurotrophin
NT3	*neurotrophic factor 3*
NTS	Neurotensin
NUB-Richtlinien	Richtlinien über neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

O

OCD	*obsessive-compulsive disorder*
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2(di-*n*-propylamino)tetralin
OMFD	*O*-Methyl-[^{18}F]F-Dopa
OPD	operationalisierte psychodynamische Diagnostik
OR	Odds-Ratio
OROS	*osmotic release oral system*
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

P

PANDAS	*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*
PANSS	*Positive and Negative Symptoms Scale*
PCA	*p*-Chloramphetamin
PCOS	Syndrom der polyzystischen Ovarien
PCP	Phencyclidin
PCr	Phosphokreatinin
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD	Parkinson-Erkrankung
PDD	Parkinson-Syndrome mit Demenzentwicklung (*Parkinson's disease with dementia*)
PDE	Phosphodiesterase
PDE5	Phospodiesterase-Typ-5
PDGF	*platelet-derived growth factor* (thrombozytärer Wachstumsfaktor)
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PGE	Prostaglandin E
Pgp	P-Glykoprotein
PHF	gepaarte helikale Filamente (*neurofibrillary tangles*)
phMRI	*pharmacological magnetic resonace imaging*
PI	Phosphoinositid
PI3	Phosphatidylinositol-3
PICK1	Protein interagierend mit C-Kinase
PIP$_2$	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PLE	paraneoplastische limbische Enzephalitis
PLMD	*periodic limb movement disorder*
PLMS	*periodic limb movements in sleep*
PLP	Pydridoxal-5-phosphat
PM	*poor metabolizer*
PMDD	prämenstruelle dysphorische Störung
PME	Phosphomonoester
PMN	progressive Motoneuropathie
PMS	prämenstruelles Syndrom
POMC	Proopiomelanokortin
PPA	primäre progressive Aphasie
PPHN	pulmonale Hypertension des Neugeborenen
PPI	Präpulsinhibition
PPY	Peptid YY (Darmhormon mit appetithemmender Wirkung)
PREDI	Prozess- und ressourcenorientierte psychosoziale Diagnostik
PRL	Prolaktin
Prp	Prionprotein
PS	Präsenilin

PSD *postsynaptic density protein*
PSE *present state examination*
PSP progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)
PTBS posttraumatische Belastungsstörung
PTP *permeability transition pores*
PVN Nucleus paraventricularis
PXR Pregnan-X-Rezeptor

Q

QALY *quality-adjusted life years*
QSAR *quantitative structure/activity relationship* (quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen)
QTL *quantitative trait locus*

R

Raf Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
Ras Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
rCBF regionaler zerebraler Blutfluss
RCT *randomized controlled trial*
REM *rapid eye movement*
RGS *regulation of G-protein signaling*
RIMA reversibler Hemmer der Monoaminoxidase Typ A
RISC *RNA-induced silencing complex*
RLS Restless-legs-Syndrom
RNAi RNA-Interferenz
ROI *region of interest*
RONS *reactive oxygen and nitrogen species*
ROS Sauerstoffradikal
Rsk-2 ribosomale S-6 Kinase
RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung

S

SAD saisonal abhängige Depression
SAE subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SAR by NMR *structure/activity relationships by nuclear magnetic resonance*
SARI Serotoninantagonist/Serotonin-wiederaufnahmehemmer
SAS Sipson-Angus-Skala
SB *Servere Dementia Battery*
SBMA spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Erkrankung)
SCA spinozerebelläre Ataxie
SCID Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV-TR
SCL-90-R Symptom-Checkliste von Derogatis
SCN Nucleus suprachiasmaticus
SD semantische Demenz
SE Schlafentzug
SEM *structural equation modeling*
SERM selektive Östrogenrezeptor-modulatoren
SERT Serotonintransporter
SGA *second generation antipsychotic*
SGB Sozialgesetzbuch
shRNA *short hairpin RNA*
SIADH *Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion*
SIH stressinduzierte Hypothermie
siRNA *short inhibitory RNA*
SKAT Schwellkörperautoinjektionstherapie
SMA *supplementary motor area* (supplementärmotorischer Kortex)
SMARD spinale Muskelatrophie mit Atemnot
SMAST-Fragebogen *Michigan Alcoholism Screening Test*
SNc Substantia nigra pars compacta
SNP *single nucleotide polymorphism*
SNRI selektiver Noradrenalinwiederauf-nahmehemmer
snRNP *small nuclear ribonucleoprotein*
SOD Superoxiddismutase
SODAS *spheroidal oral drug absorption system*
SOMS Screening für somatoforme Störungen
SOWS *Short Opiate Withdrawal Scale*
SP Substanz P
SPA *Scintillation Proximity Assay*
SPC *summary product characteristics*
SPECT *single-photon emission computed tomography* (Einzelphotonen-emissionstomographie)
SPRINT *Short Posttraumatic Stress Disorder Rating Interview*
SPT *sleeping period time*
SRC *steroid receptor coactivator*
SRE *steroid-responsive element*
SRI Serotoninwiederaufnahmehemmer
SRIF *somatostatin release inhibiting factor*
SSDS *sudden sniffing death syndrome*
SSLP *simple sequence length polymorphism*
SSNRI selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI selektiver Serotoninwiederaufnahme-hemmer
STAR*D *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*
STAT *signal transducers and activators of transcription*
STAXI State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar
StGB Strafgesetzbuch

SUSAR	*suspected/unexpected serious adverse reaction*
SWA	*slow-wave activity*
SWS	*slow-wave sleep*

T

TACA	*trans*-4-Aminocrotonsäure
TADS-Studie	*Treatment of Adolescents with Depression Study*
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TBCE	tubulinspezifisches Chaperon E
TBPS	*t*-Butylbicyclophosphorothionat
TD	tardive Dyskinesien
TDM	therapeutisches Drug Monitoring
TdP	Torsades de pointes
TGF	*transforming growth factor*
TH	Tyrosinhydroxylase
THC	Δ^9-Tetrahydrocannabinol
THDOC	Tetrahydrodesoxykortikosteron
THP	Tetrahydroprogesteron
Thy1	*thymus cell antigen 1*
TIA	transiente ischämische Attacke
TM	Transmembranregion
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TMT	*Trail Making Test*
TNF	Tumornekrosefaktor
TNS	transdermale Nikotinsubstitution
TOF	*time of flight*
TPH	Tryptophanhydroxylase
TPMPA	(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)methylphosphinsäure
TRAP	Transmembran-AMPA-regulierendes Protein
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TRK A,B,C	Tyrosinkinaserezeptoren für NGF, BDNF, NT
Trk-Rezeptor	Track-Rezeptor
TRPV1	*transient receptor potential channel* (Vanilloidrezeptor)
TSH	Thyreotropin
TST	*total sleeping time*
TTX	Tetrodotoxin
TZA	trizyklische Antidepressiva

U

UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UCN	Urokortin
UM	*ultrarapid metabolizer*
UPDRS	*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
UTP	Uridintriphosphat

V

vAChT	vesikulärer Acetylcholintransporter
VBR	*ventricle-to-brain ratio*
VD	vaskuläre Demenz
VGSC	spannungsabhängiger Na^+-Kanal
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
VMAT	vesikulärer Monoamintransporter
VNS	Vagusnervstimulation
VNTR	*variable number of tandem repeats*
VOI	*volume of interest*
VOSP	Testbatterie zur visuellen Objekt- und Raumwahrnehmung
VSV	*vesicular stomatitis virus*
VTA	Area tegmentalis ventralis

W

WAPI-Skalen	Work-activity-productivity-impairment-Skalen
WDI	*World Drug Index*
WFSBP	*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*
WHI	*Women's Health Initiative*
WHO	*World Health Organization*
WMA	*World Medical Association*
WMS-R	*Wechsler Memory Scale-revised*
WURS-k	*Wender-Utah Rating Scale* (Kurzfassung)

X

XR	*extended release*

Y

Y-BOCS	*Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*
YMRS	*Young Manic Rating Scale*

Z

ZVT	Zahlenverbindungstest

Zur Konzeption einer funktionalen Psychopharmakotherapie

Gerhard Gründer

1 Die Dekonstruktion nosologischer Systeme im 21. Jahrhundert

Die von Emil Kraepelin vor mehr als hundert Jahren formulierte und konzeptualisierte Dichotomie zwischen »Dementia praecox« und »manisch-depressivem Irresein« steht prototypisch für die psychiatrischen Klassifikationssysteme auch zu Beginn des 21. Jahrhunderts. Die zentrale Grundannahme der Kraepelinschen **nosologischen Taxonomie** postuliert, dass psychische Störungen nicht nur auf einer Achse – der psychopathologischen Phänomenologie – gruppiert werden können, sondern in einer festen Beziehung zu anderen Variablen wie Schweregrad, Verlauf oder Komorbidität mit anderen Erkrankungen stehen. Danach lassen sich psychische Störungen in distinkte Krankheitsentitäten einteilen, denen eine je eigene Ätiologie zugrunde liegt.

Dieser nosologische Ansatz dominiert das Denken in der akademischen Psychiatrie seit der Mitte des 19. Jahrhunderts, als Rudolf Virchow mit seiner »Zellularpathologie« die Grundlagen für eine kategoriale Klassifikation von somatischen Erkrankungen nach ihrer Histopathologie legte. In dem Begehren einer wissenschaftlichen Psychiatrie, den Anschluss an allgemeine medizinische Standards zu gewinnen, hat man sich bis heute bemüht, die neuropathologischen Wurzeln der von Kraepelin (und später von der *International Classifcation of Diseases* ICD und dem *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* (DSM) definierten Entitäten zu identifizieren. Dieser Ansatz muss heute als gescheitert betrachtet werden. Für keine einzige nosologische Krankheitsentität in der Psychiatrie – mit Ausnahme der Demenzen – existiert ein biologischer Marker oder ein spezifischer Organbefund, anhand derer eine solche Störung zweifelsfrei zu identifizieren wäre. Nahezu alle biologischen Befunde haben sich als diagnostisch unspezifisch erwiesen.

Angesichts der extremen phänomenologischen Heterogenität, die viele Krankheitsgruppen auszeichnet, ist dies auch nicht verwunderlich. Die alltägliche klinische Beobachtung, dass die typische »Schizophrenie« und die typische »manisch-depressive Krankheit« Idealtypen eines phänomenologischen Kontinuums darstellen, führte dann auch zur Forderung, dass kategoriale durch **dimensionale Klassifikationssysteme** abzulösen seien (z. B. Crow 1990). Bereits 1955 hatte Freyhan vorgeschlagen, die Therapie nicht an Krankheitsentitäten, sondern an Zielsymptomen (*target symptoms*) zu orientieren (Freyhan 1955). Für ganze Störungsgruppen waren schon vor mehr als 20 Jahren multiaxiale, phänomenologisch orientierte Klassifikationssysteme vorgeschlagen worden (Benkert et al. 1985). Alle diese Bestrebungen fanden ihren Niederschlag auch in den letzten Revisionen der ICD und des DSM, mit denen Schritte zu einer phänomenologischen Betrachtungsweise psychischer Störungen gemacht wurden. Dies waren wesentliche Grundlagen für den Weg aus der »nosologischen Sackgasse«, der letztendlich aber erst mit der modernen molekulargenetischen Forschung ausgebaut werden konnte.

So konnten in groß angelegten Studien zur genetischen Basis der »funktionellen« Psychosen aus den letzten Jahren eine ganze Reihe von **Risikogenen** für schizophrene und bipolare Störungen identifiziert werden. Diese Linkage-, Familien- und Zwillingsstudien legen nahe, dass das genetische Risiko für diese Störungen über die Kraepelinschen nosologischen Grenzen hinweg übertragen wird (Craddock et al. 2006). Nach dem derzeitigen Kenntnisstand erhöhen bestimmte Varianten im DTNBP1-Gen (*dystrobrevin binding protein* 1, Dysbindin) v. a. das Risiko für schizophrene Störungen, während die Gene für DAOA/G30 (DAOA: *D-amino acid oxidase activator*, früher G72) und BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) besonders mit dem Risiko für bipolare Störungen assoziiert sind. Varianten der Gene für DISC1/2 (*disrupted in schizophrenia*) und NRG1 (Neuregulin) wiederum scheinen das Risiko für beide Störungen zu erhöhen.

Tab. 1 zeigt, welche Gene mit welcher Gewichtung nach unserem aktuellen Verständnis mit dem Risiko für eine schizophrene, schizoaffektive oder bipolare Störung assoziiert sind. Daraus folgt unmittelbar, dass der im individuellen Patienten ausgeprägte Phänotyp durch die individuelle Ausprägung und Kombination der verschiedenen Risikogene bestimmt wird. Abb. 1 illustriert die Beziehung zwischen spezifischen Risikogenen und verschiedenen klinischen Phänotypen. Zwar basieren diese Beobachtungen primär doch wieder auf den klassischen Diagnosen, doch wird deren Unschärfe deutlich.

Die Entwicklungen, die durch Modelle solcher Art aufgezeigt werden, implizieren eine völlige Restrukturierung der psychiatrischen Klassifikationssysteme in den nächsten Jahren. Gegenwärtig sind bestimmte, klassisch-nosologisch definierte Störungen nur lose mit bestimmten Risikogenen assoziiert. Da Gene nicht für Krankheiten, sondern für Proteine kodieren, wird man in den nächsten Jahren bemüht sein, diesen Risikogenen bestimmte funktionelle Teilaspekte der klassischen psychischen Störungen zuzuordnen. Diese als **intermediäre Phänotypen** (oder **Endophänotypen**) bezeichneten Charakteristika kennzeichnen spezifische, umschriebene Hirnfunktionen, die bei psychiatrischen Erkrankungen in meist definierter Weise gestört sind. Sie stellen Marker dar, die näher am genetisch-biologischen Substrat einer Störung lokalisiert sind als die heterogene psychopathologische Phänomenologie, die das Resultat der komplexen Interaktion zahlreicher intermediärer Phänotypen ist. Durch die exakte genetische und biologische Charakterisierung dieser Endophänotypen werden sich neue Konzepte von gesunder und gestörter Hirnfunktion entwickeln. Dies wird auch völlig neue Ansätze für die Psychopharmakotherapie eröffnen.

Tab. 1. Die aktuelle Evidenz für die Bedeutung verschiedener Risikogene für die Pathophysiologie schizophrener, schizoaffektiver und bipolarer affektiver Störungen. (Nach Craddock et al. 2006)

Gen/Locus	Chromosomale Lokalisation	Bedeutung bei schizophrenen Störungen	Bedeutung bei gemischt psychotischen/affektiven Symptomen	Bedeutung bei bipolaren Störungen
Dysbindin	6p22	+++++	+	
Neuregulin 1	8p12	++++	+	+
DISC 1	1q42	+++	++	+
COMT	22q11	+		+
DAOA (G72)/G30	13q33	++		++
BDNF	11p13	+		++

DISC disrupted in schizophrenia, *COMT* Katecholamin-*O*-Methyltransferase, *DAOA D-amino acid oxidase activator*, *BDNF brain-derived neurotrophic factor*
Mehr +-Zeichen zeigen einen höheren Grad der Evidenz an. Die Skalierung ist relativ. Es ist zu beachten, dass verhältnismäßig wenige Studien mit einer schizoaffektiven Phänomenologie durchgeführt wurden.

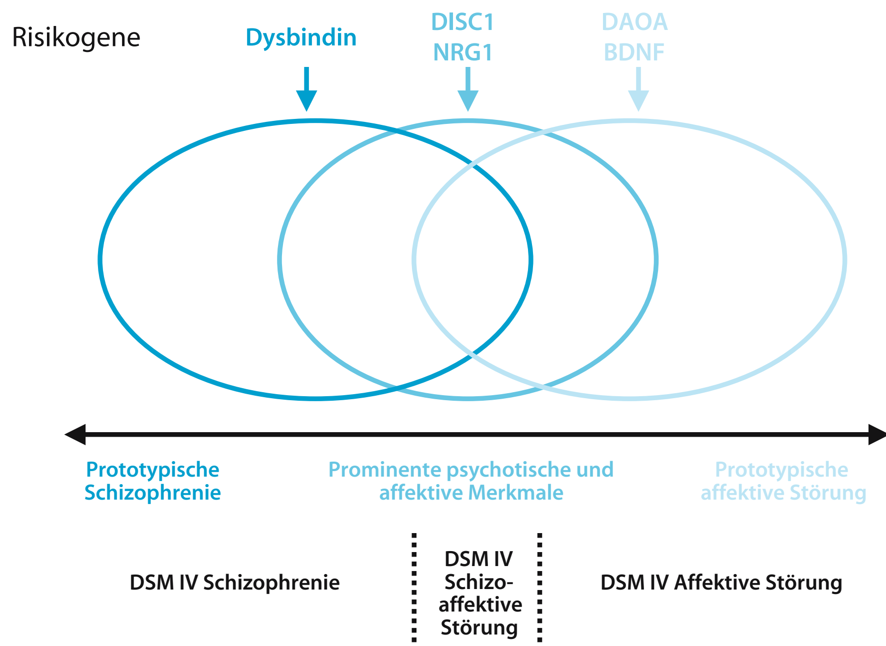


Abb. 1. Vereinfachtes Modell für die Beziehung zwischen spezifischen Suszeptibilitätsgenen (*oberhalb der schwarzen Linie*) und klinischen Phänotypen (*unterhalb der schwarzen Linie*). Die *überlappenden Ellipsen* repräsentieren überlappende Sätze von Genen. *DISC disrupted in schizophrenia*, *NRG* Neuregulin, *DAOA D-amino acid oxidase activator*, *BDNF brain-derived neurotrophic factor*. (Nach Craddock et al. 2006)

2 Vom Endophänotypus zur funktionalen Klassifikation und Therapie

Endophänotypen sind neurobiologische Krankheitskorrelate, die von unmittelbaren Geneffekten direkter beeinflusst sind und vermutlich einer weniger komplexen genetischen Determination unterliegen als der **Krankheitsphänotyp** (▶Kap. 21). Abb. 2 zeigt die diesem Konzept zugrunde liegende Beziehung zwischen einer Vielzahl von Risikogenen und dem Krankheitsphänotyp. Der Krankheitsphänotyp auf der komplexen Verhaltensebene wird durch alle diese Suszeptibiliätsgene (und ihre Interaktionen mit einer Vielzahl von Umweltfaktoren) beeinflusst, jedoch werden die Assoziationen zwischen einzelnen Genen und diesem Phänotypen immer gering sein. Die intermediären Phänotypen A, B und C stellen demgegenüber Korrelate von Hirnfunktionen dar, die durch nur eines oder wenige Gene beeinflusst werden. Sie sind einerseits durch das einzelne Gen stärker determiniert, andererseits repräsentieren sie oft einen wichtigen Teilaspekt gestörter Hirnfunktion bei psychischen Störungen.

Das **Konzept der intermediären Phänotypen** erklärt zwanglos, warum zahlreiche Studien, die kategorial Patienten einer nosologischen Krankheitsentität mit einem gesunden Kontrollkollektiv vergleichen, keinen Gruppenunterschied hinsichtlich der Ausprägung definierter Biomarker dokumentieren, Assoziationen dieser Marker mit bestimmten Charakteristika der Störung aber sehr wohl gefunden werden. So konnte eine kanadische Ar-

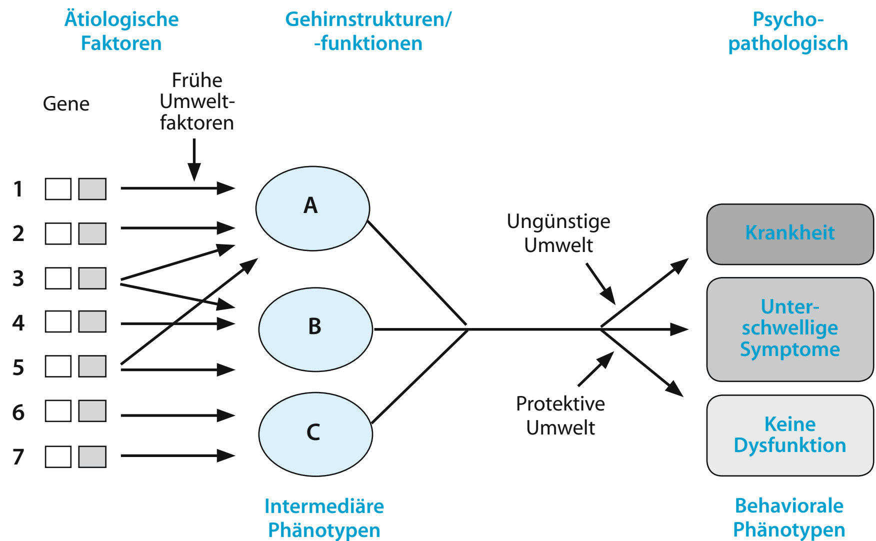


Abb. 2. Hypothetische Beziehung zwischen Suszeptibilitätsgenen (*links*) und dem Phänotyp der Erkrankung (*rechts*). (Aus Zobel u. Maier 2004)

beitsgruppe in einer Studie mithilfe der Positronenemissionstomographie in einem kategorialen Gruppenvergleich keinen Unterschied zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen hinsichtlich der Verfügbarkeit des zerebralen Serotonintransporters finden (Meyer et al. 2004). Es ließ sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serotonintransporter-Verfügbarkeit mit dem Ausmaß von dysfunktionalen Einstellungen bei den Patienten nachweisen. Die Patienten mit den ausgeprägtesten dysfunktionalen Einstellungen wiesen die höchste Serotonintransporter-Verfügbarkeit auf (Meyer et al. 2004). Auch hinsichtlich der Verfügbarkeit des Serotonin-5-HT_2-Rezeptors erscheinen Zusammenhänge mit psychopathologischen Charakteristika besser belegt als Assoziationen mit dem Krankheitsphänotyp an sich.

Dies legen auch Befunde zur dopaminergen Neurotransmission bei depressiven Störungen nahe. So weisen depressive Patienten mit dem Charakteristikum einer motorischen Hemmung eine erhöhte D_2-Rezeptorverfügbarkeit im Putamen auf, was nach heutigen Modellen auf verminderte synaptische Dopaminkonzentrationen in dieser Hirnstruktur hinweist (Meyer et al. 2006). Ein solcher Typus einer depressiven Störung mit einer verminderten dopaminergen Neurotransmission, der neben der motorischen Verlangsamung auch durch eine ausgeprägte Anhedonie gekennzeichnet ist, könnte einen neurobiologisch definierten Subtyp der heterogenen Entität »Depression« darstellen, der aufgrund seiner spezifischen Biologie auch einer besonderen Therapie bedarf.

Bei Patienten mit einer Substanzabhängigkeit scheint die reduzierte Dopamin-D_2-Rezeptorverfügbarkeit im ventralen Striatum, einer zentralen Struktur des Belohnungssystems des Menschen, ein Befund zu sein, der Substanzabhängigkeit per se kennzeichnet. Gleichzeitig ist bei diesen Patienten – und auch das offenbar unabhängig von der Substanz – die Dopaminfreisetzung auf ein Stimulans deutlich vermindert bzw. sogar aufgehoben (Martinez et al. 2005). Beide Veränderungen zusammen werden als neurobiologisches Substrat einer verminderten Sensitivität gegenüber verstärkenden Substanzen aufgefasst. Die Aktivität dopaminerger Systeme könnte auch einen Teil der Vulnerabilität für Substanzabhängigkeiten darstellen. So erleben gesunde Probanden mit der niedrigsten striatalen D_2-Rezeptorverfügbarkeit die stärksten positiven Wirkungen nach Applikation von Methylphenidat. Neueste Befunde deuten an, dass die Söhne alkoholabhängiger Väter ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit haben, wenn sie eine hohe striatale D_2-Rezeptor-Verfügbarkeit aufweisen (Volkow et al. 2006).

Diese und viele andere inzwischen vorliegende Befunde zeigen, dass sich die klassischen Krankheitsentitäten Schizophrenie, Depression oder Alkoholabhängigkeit besser durch **heterogene neurobiologische Funktionsstörungen** beschreiben lassen, die vielfach überlappen und so nicht nur die phänomenologische Heterogenität erklären, sondern auch z. B. das Phänomen der **Komorbidität.** In Zukunft wird man diese Störungen – wenn sie dann noch existieren – durch eine Komposition von Endophänotypen (und eventuell der für sie kodierenden Gene) und die dadurch bestimmten Funktionsstörungen beschreiben. Eine derart an intermediären Phänotypen entwickelte Klassifikation stellt die Fortführung der »funktionalen Psychopathologie« nach van Praag dar, der eine Assoziation zwischen psychopathologischen Dimensionen und definierten Störungen der monoaminergen Neurotransmission postulierte (van Praag et al. 1990). Benkert hatte vorgeschlagen, die Klassifikation psychischer Störungen aufgrund ihres Ansprechens auf eine spezifische Pharmakotherapie vorzunehmen (Benkert 1990; ► Kap. 21). Für die Gruppe der Störungen, die auf einen SSRI ansprachen, schlug er den Terminus »Serotonin-Dysfunktions-Syndrom« vor (Benkert 1990). Eine

derart **funktional definierte Störung** wird dann notwendigerweiser Ausgangspunkt für eine individualisierte, an Endophänotypen orientierte Pharmakotherapie sein, die man – in Anlehnung an die von Benkert und van Praag vorgeschlagenen Termini – »funktionale Psychopharmakotherapie« nennen kann.

3 Psychopharmakotherapie der Zukunft: »selektiv unselektive« Medikamente oder »rationale Polypharmazie«?

Während die pharmazeutische Industrie auf allen Gebieten der Medikamentenentwicklung bestrebt ist, möglichst selektive Substanzen zu schaffen, die nur an eine definierte molekulare Zielstruktur binden, ist in der Psychopharmakologie das interessante Phänomen zu beobachten, dass Medikamente mit **»angereicherter« Pharmakologie** klinisch am erfolgreichsten sind. Der amerikanische Pharmakologe Bryan Roth bezeichnet diese Substanzen als *magic shotguns* (magische Schrotkugeln), womit er deren Eigenschaft bezeichnet, in der Art einer Schrotkugel eine Vielzahl von Zielmolekülen zu beeinflussen (Roth et al. 2004). Er stellt diesen Substanzen *magic bullets* gegenüber, die selektiv für ein einzelnes Zielmolekül sind. Obwohl in den letzten 20 Jahren v. a. selektive Antidepressiva (z. B. SSRI) entwickelt wurden, zeigen Metaanalysen, dass nichtselektive Medikamente den selektiven Substanzen gerade bei schwereren Störungen überlegen zu sein scheinen.

Ein besonders anschauliches Beispiel für die weite Verbreitung von Substanzen mit »angereicherter« Pharmakologie stellt jedoch die Gruppe der **»atypischen« Antipsychotika** dar. Mit der Ausnahme von Amisulprid sind alle bis heute zugelassenen »atypischen« Antipsychotika nicht selektiv für D_2-artige Dopaminrezeptoren. Alle Substanzen dieser Gruppe binden auch mit mehr oder weniger hoher Affinität

- an verschiedene Serotoninrezeptoren (v. a. $5\text{-}HT_{1A}$- und $5\text{-}HT_2$-Rezeptoren, an denen sie nicht nur als Antagonisten, sondern auch als Agonisten wirken können, dann aber auch an $5\text{-}HT_6$- und $5\text{-}HT_7$-Rezeptoren, über die zumindest teilweise ihre »atypischen« Eigenschaften erklärt werden),
- an muskarinische Acetylcholinrezeptoren,
- an α_1-adrenerge Rezeptoren und teilweise auch
- an Serotonin- und Noradrenalintransporter (Ziprasidon, Zotepin).

Der ausgeprägte Antagonismus an H_1-Histaminrezeptoren, der v. a. Clozapin und Olanzapin auszeichnet, wird von einigen Autoren nicht nur für die Nebenwirkungen (Sedierung, Gewichtszunahme) dieser Substanzen verantwortlich gemacht, sondern soll auch günstige Einflüsse auf Negativsymptome vermitteln. Clozapin ist der Prototyp einer *magic shotgun*. Kein Antipsychotikum bindet an derart viele unterschiedliche molekulare Targets und entfaltet derart heterogene pharmakologische Effekte. Bis heute jedoch ist nicht geklärt, welche pharmakologischen Eigenschaften Clozapin trotz aller Neuentwicklungen der letzten Jahre aus der Gruppe der »atypischen« Antipsychotika herausheben.

Zwar hat es in den letzten Jahren und Jahrzehnten vielfältige Bemühungen gegeben, Antipsychotika zu entwickeln, die nicht an D_2-artige Dopaminrezeptoren binden, sondern an andere Zielmoleküle, für die sich zwanglos eine Rationale für eine Beteiligung an der Pathophysiologie schizophrener Störungen konstruieren ließ. Die meisten dieser Substanzen waren selektiv für einen Rezeptor bzw. ein Zielmolekül (d. h., sie waren konzipiert als *magic bullets*), ganz so, wie man sich dies als Ziel einer naturwissenschaftlich fundierten Pharmakotherapie wünscht. Dennoch war diese Entwicklungsstrategie bis heute nicht erfolgreich. Keines dieser *magic bullets* hat Marktreife erreicht, und viele der hoffnungsvollsten Substanzen haben sich in der klinischen Prüfung als den etablierten Substanzen nicht ebenbürtig erwiesen, obwohl sie in den einschlägigen Tiermodellen antipsychotische Wirksamkeit nahe legten.

So war der selektive $5\text{-}HT_2$-Rezeptorantagonist M100907 in der präklinischen Entwicklung durch eine Charakteristik wie Clozapin ausgewiesen. In der klinischen Prüfung war die Substanz dann zwar Plazebo überlegen, sie hat sich jedoch im Vergleich mit Haloperidol als diesem nicht gleich wirksam erwiesen. Darauf wurde die weitere Entwicklung der Substanz in der Indikation Schizophrenie eingestellt. Beispiele für Substanzen, die in der klinischen Prüfung selbst Plazebo nicht ebenbürtig waren, sind der partielle D_3-Rezeptorantagonist (+)-UH232, der CB_1-Cannabinoidrezeptorantagonist SR-141716 oder der kombinierte D_4-/$5\text{-}HT_2$-Rezeptorantagonist Fananserin. Ob sich selektive Liganden an metabotropen Glutamatrezeptoren, die sich derzeit in der klinischen Prüfung befinden, klassischen und »atypischen« Substanzen überlegen oder zumindest ebenbürtig zeigen, bleibt abzuwarten. Analoge Beispiele aus der Antidepressivaforschung finden sich in ▶ Kap. 8.

Derzeit scheint die Gabe »selektiv unselektiver Arzneimittel« die aussichtsreichste medikamentöse Strategie für viele phänomenologisch heterogene, multifaktoriell bedingte und polygenetische Erkrankungen, wie psychische Störungen sie darstellen, zu sein. Die in der Psychiatrie extrem weit verbreitete **Polypharmazie** ist das klinische Korrelat für diese von vielen Klinikern intuitiv als richtig empfundene Strategie. Erst die exakte Charakterisierung eines individuellen Patienten auf der Ebene der intermediären Phänotypen jedoch wird den gezielten Eingriff in gestörte Hirnfunktionen erlauben (▶ Kap. 8). Dies wird den Einsatz mehrerer unterschiedlicher Subs-

tanzen mit unterschiedlichem Angriffspunkt bedingen und wäre der Beginn einer genuin neurobiologisch fundierten »rationalen Polypharmazie«. Der Weg dorthin setzt gänzlich neue Wege der Arzneimittelprüfung und der Zulassungspraxis voraus. Beide sind heute vollständig an den nosologischen Systemen ICD und DSM orientiert. Neben diesen Hürden stellt die Risikoscheu der pharmazeutischen Industrie die größte Barriere auf dem Weg dorthin dar.

4 Wunsch und Wirklichkeit in der Arzneimittelforschung: alte Medikamente für neue Indikationen

Die pharmazeutische Industrie befindet sich heute in der Situation, dass trotz stetig weiter steigender Ausgaben für Forschung und Entwicklung die Zahl der neu zugelassenen Medikamente seit Jahren stagniert. So stiegen in den USA die Aufwendungen für die Medikamentenentwicklung zwischen 1990 und 2003 von knapp 10 Mrd. US$ auf mehr als 33 Mrd. US$, während in der gleichen Zeit die Zahl der Neuzulassungen mit etwa 60 Substanzen pro Jahr konstant blieb (Ashburn u. Thor 2004). Die Neuentwicklung eines Pharmakons bis zur klinischen Reife beansprucht heute bis zu 17 Jahre, im günstigsten Fall dauert es immer noch zehn Jahre, bis mit einem Medikament Profite erwirtschaftet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Substanz, für die ein Erfolg versprechendes Target ausgemacht wurde, tatsächlich den Markt erreicht, beträgt weniger als 10%. Dabei kann eine Substanz auch nach Jahren der aufwändigen und kostenintensiven Entwicklungsarbeit noch scheitern, so z. B. wenn sich ihre Pharmakokinetik im Menschen als ungünstig herausstellt oder wenn sich nach Beginn der Studien am Menschen plötzlich Sicherheitsbedenken ergeben, die vorher nicht absehbar waren. Und selbst nach der erfolgreichen Vermarktung einer Substanz kann eine neue Risikoeinschätzung ein über viele Jahre erfolgreich verkauftes Medikament am Markt diskreditieren, wie das Beispiel Olanzapin in den USA zeigt.

Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass die pharmazeutische Industrie in den letzten Jahren verstärkt die Strategie verfolgt, bekannten, bereits zugelassenen Medikamenten neue Indikationen zu erschließen (Ashburn u. Thor 2004). Dadurch entfallen oder vermindern sich zumindest ganz wesentliche Risiken gerade aus der Spätphase der Medikamentenentwicklung, und die Kosten für die frühen Entwicklungsphasen fallen nicht an oder reduzieren sich deutlich. Pharmakokinetik und Sicherheitsrisiken einer Substanz sind dann bereits bekannt. Die Zeit bis zur Zulassung einer »alten« Substanz in einer neuen Indikation verkürzt sich dadurch auf 3–12 Jahre. Das Verhältnis zwischen Ertrag und Risiko ist bei der **Strategie der »Repositionierung« einer bekannten Substanz** in einer neuen Indikation für die pharmazeutische Industrie am günstigsten (während die Neuentwicklung einer Substanz für eine »Nischenindikation« die ungünstigste Ertrags-Risiko-Relation darstellt).

Gerade im Bereich der Psychopharmakologie gibt es viele Beispiele aus den letzten Jahren, bei denen eine solche Repositionierung stattgefunden hat (Ashburn u. Thor 2004). So wurde der Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Bupropion 1996 in den USA zunächst als Antidepressivum zugelassen (als Wellbutrin), 1997 dann als Medikament zur Unterstützung der Nikotinentwöhnung (als Zyban). In Deutschland wurde Bupropion erst 2007 als Elontril in der Antidepressiva-Indikation zugelassen. 2003 wurde Wellbutrin weltweit im Wert von 1,56 Mrd. US$ verkauft, Zyban zusätzlich im Wert von 125 Mio. US$.

Der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Dapoxetin – obwohl ursprünglich als Antidepressivum entwickelt – wird den Markt angesichts der Vielzahl der verfügbaren Substanzen dieser Klasse wohl nie in der geplanten Indikation erreichen. Die Substanz befindet sich nun in der Indikation Ejaculatio praecox im Zulassungsverfahren bei der amerikanischen FDA. Obwohl alle auf dem Markt befindlichen SSRI die Ejakulation verzögern und dementsprechend auch – allerdings außerhalb der zugelassenen Indikation, d. h. *off label* – therapeutisch eingesetzt werden können, wäre bei einer Zulassung Dapoxetin die erste und einzige Substanz, die bei vorzeitiger Ejakulation indikationsgerecht verschrieben werden könnte. Angesichts des gewaltigen geschätzten Marktpotenzials (750 Mio. US$ pro Jahr) ist die Entwicklung eines SSRI in dieser Indikation aus der Perspektive der pharmazeutischen Industrie als ausgesprochen sinnvoll zu bewerten.

Der Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer Duloxetin, der vor wenigen Jahren in Deutschland als Antidepressivum zugelassen wurde (als Cymbalta), wurde parallel in den Indikationen Depression und Stressinkontinenz entwickelt. Das weltweite Umsatzpotenzial in der Antidepressiva-Indikation wurde 2004 auf 1,2 Mrd. US$ geschätzt; immerhin weitere 800 Mio. US$ Umsatz wurden in der Indikation Stressinkontinenz für möglich gehalten.

Noch bedeutsamer für die psychiatrische Pharmakotherapie sind möglicherweise die Erweiterungen der Indikationen für die Gruppe der »atypischen« Antipsychotika. Während diese bis vor einigen Jahren lediglich für die Behandlung von schizophrenen Störungen zugelassen waren, hat sich eine ganze Reihe von Substanzen dieser Gruppe auch bei bipolaren affektiven Störungen als wirksam erwiesen. So sind Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon auch zur Behandlung von manischen Syndromen zugelassen. Mit der Zulassung von Aripiprazol in dieser Indikation ist zu rechnen. Olanzapin wurde

2003 unter bestimmten Bedingungen auch zur Prophylaxe von bipolaren Störungen zugelassen. Quetiapin erhielt in den USA inzwischen die Zulassung bei bipolarer Depression, nach Vorlage der von der EMEA geforderten Langzeitstudien ist mit der Zulassung auch in Europa zu rechnen. Letztere Ergebnisse führten dazu, über die klinische Prüfung von Quetiapin auch bei unipolarer Depression und bei Angststörungen nachzudenken. Aufgrund der besonderen pharmakologischen Eigenschaften von Aripiprazol als partiellem Dopaminrezeptoragonisten könnte sich die Substanz als hilfreich bei der Entwöhnung von Patienten mit Substanzabhängigkeiten erweisen. Diese Entwicklungen zeigen, dass der Begriff des »atypischen« **Antipsychotikums** einem gravierenden Bedeutungswandel unterworfen werden muss, ähnlich wie dies vor vielen Jahren schon für den Begriff des **Antidepressivums** hätte geschehen müssen, da doch diese Substanzen schon lange nicht mehr nur zur Behandlung depressiver Syndrome benutzt werden (und für viele andere Indikationen zugelassen sind).

Die hier aufgezeichnete Entwicklung der zunehmenden Erweiterung von Indikationen für einige wenige Substanzen, die sich als besonders erfolgreich erwiesen haben, mag aus der Sicht der forschenden Industrie nachvollziehbar sein, maximiert sie doch den Profit bei gleichzeitiger Risikoreduktion. Auf der anderen Seite ist diese Strategie jedoch hochgradig innovationsfeindlich, da sie die Identifizierung neuer Zielmoleküle bzw. -strukturen und die Entwicklung innovativer Behandlungsstrategien behindert oder diesen zumindest nicht förderlich ist. Nach dem gegenwärtig geübten Konzept ist die Firma am erfolgreichsten, deren Substanz die breiteste, unselektivste Pharmakologie aufweist.

Die Entwicklung zeigt aber auch sehr eindrücklich, dass gemeinsame neurobiologische Fundamente für viele psychische Störungen existieren, die in den bisherigen nosologischen Systemen künstlich getrennt sind. Die Aufgabe, eine »selektiv unselektive« Pharmakotherapie nach dem Schrotschussprinzip durch eine »selektive« Polypharmazie zu ersetzen, ist eine der größten Herausforderungen der Psychiatrie der nächsten Jahrzehnte.

5 Ausblick: Wohin geht die Psychopharmakotherapie?

Aus den in den letzten beiden Abschnitten gezeichneten Entwicklungen folgt die interessante Situation, dass für die Therapie immer zahlreicherer psychischer Erkrankungen, über deren Pathophysiologie immer mehr Wissen angehäuft wird, immer weniger Medikamente eingesetzt werden, die eine solche Vielzahl molekularer Zielstrukturen beeinflussen, dass die Prinzipien, nach denen diese Medikamente wirken, nicht mehr erkennbar sind. Ähnlich wie die Elektrokrampftherapie, die eine unüberschaubare Zahl neurochemischer Veränderungen nach sich zieht, ohne dass das therapeutische Prinzip dieser Therapie bekannt wäre, ist diese Art der Schrotschuss-Pharmakotherapie darauf gerichtet, schon irgendwie auch jenen Mechanismus zu »treffen«, der für die Störung des individuellen Patienten verantwortlich ist.

Nach einer Phase der Euphorie in den ersten Jahrzehnten der psychiatrischen Pharmakotherapie stehen wir heute vor einer paradoxen Situation. Setzen sich die Bestrebungen der pharmazeutischen Industrie in der im letzten Abschnitt skizzierten Weise weiter fort, wird man also demnächst »atypische« Antipsychotika auch zur Behandlung von unipolaren Depressionen und Suchterkrankungen einsetzen, und es lässt sich die Situation in einigen Jahren überspitzt vielleicht so beschreiben, dass nahezu jeder Patient, der zur stationären Aufnahme in eine psychiatrische Klinik kommt, unabhängig von seiner Störung mit nur einem einzigen Pharmakon (mit einer dann »äußerst angereicherten« Pharmakologie) nicht schlecht behandelt wäre. Diese Situation steht in krassem Gegensatz zu unserem explosionsartig anwachsenden Wissen über die biologischen Ursachen psychischer Störungen und über die molekularen Wirkungsmechanismen von Psychopharmaka, zumindest in vitro und im Tiermodell. Jedoch steht diese Elaboriertheit der pharmakologischen Modelle in krassem Gegensatz zu der heute täglich geübten Praxis der psychiatrischen Pharmakotherapie.

Die Erkenntnisse, die mit der Entschlüsselung des humanen Genoms verbunden sind, machen die Situation noch paradoxer. Mit den Mitteln der Genomik und Proteomik wird es, zusammen mit der Charakterisierung von Endophänotypen durch moderne bildgebende Verfahren sowie durch elektrophysiologische und neuropsychologische Methoden, in absehbarer Zeit zumindest prinzipiell möglich sein, die molekulare Pathophysiologie, die der **individuellen** Störung des einzelnen Patienten zugrunde liegt, im Detail zu definieren. Schon heute sind bestimmte genetische Polymorphismen bekannt, die das Risiko für bestimmte Nebenwirkungen, die mit einer definierten Pharmakotherapie verbunden sind, und das klinische Ansprechen auf diese Substanz, determinieren. Es wird in absehbarer Zeit theoretisch möglich sein, für eine bestimmte individuelle genetische und neurobiologische Ausstattung des individuellen Patienten eine Pharmakotherapie festzulegen, von der dieser Patient maximal profitiert, ohne dabei unter Nebenwirkungen zu leiden. So ist, wenn nur genügend Aufwand getrieben wird, eine **maßgeschneiderte Therapie** für den einzelnen Patienten, der sich in unsere Behandlung begibt, zumindest in theoretischer Reichweite (▶ Kap. 8).

Dieses Dilemma ist mit der Metapher »Medikamente nach Maß oder für die Masse?« zutreffend beschrieben. Es ist jedoch sehr unwahrscheinlich, dass sich die Industrie auf eine so individualisierte Therapie einstellen wird, da

sie zumindest aus heutiger Sicht kaum profitabel erscheint. Aus dieser Perspektive erscheint es plausibler, eine künftige Pharmakotherapie an Endophänotypen zu orientieren, weil dieser Ansatz die Varianz erheblich reduziert. Hier wäre durch eine endliche Zahl von spezifischen Substanzen in gestörte Hirnfunktionen einzugreifen, die einerseits hinreichend klar mit einigen wenigen definierten Genen assoziiert sind, andererseits aber auch einen Teilaspekt der klinischen Phänomenologie des Patienten abbildet. Der Anspruch einer rationalen »funktionalen Pharmakotherapie« muss es sein, die genetischen und neurobiologischen Ursachen psychischer Störungen zu definieren und die Pharmakotherapie daran so individuell wie möglich auszurichten. Dies kann nur durch die Zusammenarbeit von Wissenschaft, Pharmaindustrie und Politik gelingen.

Literatur

Ashburn TT, Thor KB (2004) Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. Nature Rev Drug Discov 3: 673–683

Benkert O, Maier W, Holsboer F (1985) Multiaxial classification of male sexual dysfunction. Br J Psychiatry 146: 628–632

Benkert O (1990) Functional classification and response to psychotropic drugs. Psychopharmacol Ser 8: 155–163

Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ (2006) Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. Schizophr Bull 32: 9–16

Crow TJ (1990) The continuum of psychosis and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley lecture. Br J Psychiatry 156: 788–797

Freyhan (1955) Course and outcome of schizophrenia. Am J Psychiatry 112: 161–199

Martinez D, Gil R, Slifstein M et al (2005) Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. Biol Psychiatry 58: 779–786

Meyer JH, Houle S, Sagrati S et al (2004) Brain serotonin transporter binding potential measured with carbon 11-labeled DASB positron emission tomography: effects of major depressive episodes and severity of dysfunctional attitudes. Arch Gen Psychiatry 61: 1271–1279

Meyer JH, McNeely HE, Sagrati S et al (2006) Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [11C]raclopride positron emission tomography study. Am J Psychiatry 163: 1594–1602

Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK (2004) Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. Nature Rev Drug Discov 3: 353–359

Van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS, Brown SL, Korn M, Friedman JM, Wetzler S (1990) Nosological tunnel vision in biological psychiatry. A plea for a functional psychopathology. Ann NY Acad Sci 600: 501–510

Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H et al (2006) High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors. Arch Gen Psychiatry 63: 999–1008

Zobel A, Maier W (2004) Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. Nervenarzt 75: 205–214

Historische Entwicklung

1 Die moderne Psychopharmakologie aus wissenschaftshistorischer Sicht

Matthias M. Weber

> Vor gröberen therapeutischen Illusionen wird die Erinnerung daran schützen, dass viele dieser Kranken bei einer nur nicht positiv schädlichen Behandlungsweise von selbst genesen; der Gedanke an etwaige Specifica gegen das Irresein im Ganzen … wird sein Gegengewicht in der Erwägung finden, wie ausserordentlich verschieden in Bezug auf den anatomischen Gehirnzustand und auf die Pathogenie die Erkrankungen sind, welche die Symptome des Irreseins geben. (Wilhelm Griesinger 1867, S. 481)

1.1 Grundprobleme der wissenschaftshistorischen Darstellung der modernen Psychopharmakologie

Es gehört zur guten Übung medizinischer Handbücher, in einem einleitenden Kapitel die historische Entwicklung des jeweiligen Fachgebiets zu schildern. Die Behandlung psychischer Störungen kann in der Medizin der Hochkulturen auf eine ungefähr zweieinhalb Jahrtausende umfassende Entwicklung zurückblicken (Leibbrand u. Wettley 1961). In nahezu allen Epochen sind hierbei **zwei methodische Ansätze** nachweisbar, die in der Praxis meist kombiniert wurden:

- die Beeinflussung des Patienten durch Interaktion in Gespräch und Ritual, d. h. durch Psychotherapie im weitesten Sinne,
- die Gabe von psychotropen Substanzen zur Modifikation der körperlichen Vorgänge, die für den auffälligen psychischen Zustand verantwortlich gemacht wurden.

Die nichtpharmakologischen, somatisch orientierten Verfahren, wie z. B. die traditionelle Hydrotherapie, die heutige physikalische Medizin oder auch die verschiedenen Formen der Konvulsionstherapie, bilden dabei ein breites und in ihren theoretischen Annahmen sehr heterogenes Übergangsfeld zwischen Psychotherapie und Pharmakotherapie.

Im Falle der modernen Psychopharmakologie scheint sich jedoch auf den ersten Blick eine eingehende historische Erörterung zu erübrigen, da sie im Vergleich zu anderen, seit Jahrhunderten bestehenden medizinischen Disziplinen als eine Entwicklung der jüngsten Vergangenheit ohne relevante wissenschaftsgeschichtliche Dimension gilt. Befragt man etwa heute tätige Ärzte nach den Ursprüngen dieser für den klinischen Alltag außerordentlich wichtigen Therapiemethode, wird häufig die Meinung geäußert, die gegenwärtige Psychopharmakologie sei in den 1950-er und 1960-er Jahren als Ergebnis der systematischen Forschungen der so genannten biologischen Psychiatrie entstanden (Benkert 1995). Einerseits mag diese verbreitete Einschätzung auf den pädagogischen Notwendigkeiten der Wissensvermittlung in medizinisch-psychologischen Lehrbüchern (Möller 2000) und Lexika (Arnold et al. 1980) beruhen, deren Aufgabe selbstverständlich darin bestehen muss, den jeweils aktuellen Kenntnisstand zu referieren. Andererseits trägt auch das Forschungsinteresse der Medizingeschichte selbst zu dieser Tendenz bei (Scull 1994). Im Vergleich zur kaum überschaubaren Zahl der Veröffentlichungen über die Entwicklung und kulturhistorische Bedeutung der psychotherapeutischen Verfahren, insbesondere der Psychoanalyse (Weber 1996), setzen sich nämlich nur wenige Untersuchungen in gleicher Weise mit der Geschichte der Psychopharmakologie auseinander (Ban et al. 1998; Bangen 1992; Caldwell 1970; Hall 1997; Healy 2002; Hummel 1987; Linde 1988; Swazey 1974; Weber 1999).

Besonders schwierig zu beantworten ist dabei die Frage, in welchem Umfang und mit welchen Substanzen Psychopharmakotherapie in den vergangenen medizinhistorischen Epochen konkret praktiziert wurde (Leibrock 1998), da einschlägige Quellen, z. B. Krankenakten, entweder nicht überliefert wurden, keine geeigneten Angaben enthalten, oder nur unter erheblichen methodischen Schwierigkeiten auszuwerten sind. Viele entscheidende Quellen befinden sich außerdem in Firmenarchiven, die der Öffentlichkeit nicht immer zur Verfügung stehen. Schließlich ist der Umstand zu berücksichtigen, dass die biomedizinischen Wissenschaften seit der Mitte des 19. Jahrhunderts zunehmend durch interdisziplinäre Ansätze und die Arbeit in Forschungsgruppen geprägt sind, weshalb einzelne Ergebnisse immer seltener nur einem Wissenschaftler oder nur einem ideengeschichtlichen Entwicklungsprozess zugeordnet werden können. Der häufig anzutreffende Streit um Entdeckungsprioritäten (Saunders 1965) sollte daher nicht mehr im Zentrum wissenschaftshistorischer Untersuchungen stehen. Derartige Auseinandersetzungen lenken eher von der Untersuchung des komplexen Bedingungsgefüges ab, das die Voraussetzung für die Entstehung pharmakologischer Innovationen darstellt.

Die Entwicklung eines Gebietes wie der Psychopharmakologie wird von zahlreichen fachinternen Faktoren (z. B. Kenntnisstand der Grundlagenfächer, hermeneutische Potenz der Labormethoden, Reichweite und Systematisierungsgrad der Theoriebildung) und fachexternen Faktoren (z. B. ökonomische, patentrechtliche, berufspolitische) bestimmt, deren Gewichtung und Bedeutung mithilfe wissenschaftstheoretischer und -historischer Modelle interpretiert werden können. Wie v. a. Ludwik Flecks Lehre vom Denkstil darlegte (Fleck 1935), steht jeder wissenschaftliche Prozess unweigerlich im kulturellen Gesamtzusammenhang mit den leitenden Ideen einer Epoche. Verglichen mit der bekannteren Theorie Thomas Kuhns über die »Struktur wissenschaftlicher Revolutionen« (Kuhn 1962), die so genannte Paradigmenwechsel aufgrund wachsender Widersprüche innerhalb eines Theoriemodells als Agens des Erkenntnisfortschritts annimmt, kommt Flecks Auffassung nicht nur das zeitliche

und ideengeschichtliche Primat zu. Sie zeichnet sich auch dadurch aus, dass sie nicht aus dem Vorbild mathematisch-physikalischer Erkenntnisprozesse abgeleitet wurde, sondern aus der medizinischen Mikrobiologie und Serologie. Vor diesem Hintergrund muss die Entstehung der Psychopharmakologie insgesamt als Resultat des seit der Mitte des 19. Jahrhunderts kontinuierlich wachsenden Einflusses des naturwissenschaftlichen Denkstils in der Psychiatrie verstanden werden.

1.2 Aktuelle Ausgangspunkte einer wissenschaftshistorischen Analyse

Bereits eine kursorische Betrachtung der öffentlichen und fachinternen Diskussionen um die moderne Psychopharmakologie zeigt mehrere Aspekte auf, die zu einer näheren Analyse aus medizinhistorischer Sicht anregen. Hier fällt zunächst die Diskrepanz zwischen dem »empirischen Heilvermögen« einerseits und der häufig kritischen Bewertung des »Heilanspruchs« der Psychopharmaka andererseits auf (Weber 2000). Ihre enorme praktische Bedeutung steht aufgrund gesundheitsökonomischer und epidemiologischer Daten zweifelsfrei fest. Im Zuständigkeitsbereich der gesetzlichen Krankenversicherungen Deutschlands wurde im Jahr 1999 mit 39,2 Mio. Psychopharmakaverordnungen ein Umsatz von annähernd 2 Mrd. DM erzielt (Tab. 1.1). Phytotherapeutika, überwiegend *Hypericum*-Extrakte, machen dabei etwa ein Sechstel aller rezeptierten Psychopharmaka aus, berechnet auf der Basis definierter durchschnittlicher Tagesdosen (Schwabe u. Pfaffrath 2001, S. 557). Zählt man die Hypnotika und Sedativa mit 12,8 Mio. Verordnungsfällen hinzu, nehmen Arzneimittel zur Behandlung psychischer Störungen in der Rangfolge aller Indikationsgruppen den zweiten Platz hinter den Analgetika und Antirheumatika ein. Insbesondere für die Antidepressiva ist hierbei langfristig eine steigende Tendenz zu beobachten.

Tab. 1.1. Arzneimittelgruppen nach Verordnungsrang in Deutschland 1999 (Schwabe u. Pfaffrath 2001, S. 5)

Rang	Gruppe	Verordnungen[a]	Umsatz[b]
1	Analgetika/Antirheumatika	91,5	1871,7
2	Antitussiva/Expektoranzia	53,9	691,3
3	Beta-, Calcium-, Angiotensinblocker	48,1	2980,0
4	Antibiotika	46,3	2176,1
5	Magen-Darm-Mittel	41,4	2259,8
6	Psychopharmaka	39,2	1919,8
7	Dermatika	33,4	846,4
–	–	–	–
18	Sedativa/Hypnotika	12,8	262,1

[a] Verordnungen (in Mio.), [b] Umsatz (in Mio. DM)

Dieser breiten therapeutischen Anwendung von Psychopharmaka im klinischen Alltag nahezu aller medizinischen Fachgebiete steht häufig eine zurückhaltende bis ablehnende Haltung der Öffentlichkeit gegenüber (Angermeyer 1994; Benkert et al. 1995), die keineswegs nur von Laienkreisen geäußert wird. Auch Strömungen innerhalb der akademischen Medizin propagieren ein vermeintlich menschlicheres Gesundheitssystem als Gegenmodell zur »chemischen Keule« einer »repressiven Psychiatrie«, das hierdurch zum Allheilmittel für psychische Störungen erhoben wird. Buchtitel wie *Liebe statt Valium* (Huber 1993) spiegeln dabei eine ideengeschichtliche Entwicklungslinie der Ambivalenz gegenüber der akademischen Medizin in den bürgerlichen Gesellschaften Europas und Amerikas wider, die sich seit dem Ende des 19. Jahrhunderts vom Umkreis der Lebensreformbewegung bis zur gegenwärtigen »alternativen« Heilkunde verfolgen lässt (Jütte 2001). Man gewinnt daher häufig den Eindruck, dass auch die so genannte Antipsychiatrie weniger die psychotropen Arzneimittel als solche kritisch hinterfragt, sondern eher die naturwissenschaftlich-technisch fundierte Medizin insgesamt (Szasz 1991). Die Skepsis scheint nicht nur dadurch begründet zu sein, dass »chemisch« induzierte Veränderungen der unmittelbaren subjektiven Erlebniswelt häufig als Bedrohung der Individualität aufgefasst werden, sondern dass Psychopharmaka aus der Sicht des Patienten – im Gegensatz zu vielen psychotherapeutischen Verfahren – kaum existenziell sinnstiftende Deutungen für psychisches Kranksein bieten (Benkert 1995, S. 131).

Zu dieser kritischen Grundeinstellung bildet die Akzeptanz von psychotropen Genussmitteln und Drogen in großen Teilen der Bevölkerung einen ebenso auffälligen Kontrast wie die überhöhten Erwartungen, die in den Medien anlässlich der Markteinführung einzelner Psychopharmaka immer wieder geweckt werden. Anfang der 1990-er Jahre veranlassten etwa die **selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer** (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) zu weit reichenden Spekulationen über die ethischen, soziologischen und kulturellen Implikationen dieser Gruppe von Antidepressiva, wobei insbesondere die 1993 von dem amerikanischen Psychiater Peter D. Kramer veröffentlichte essayistische Darstellung *Listening to Prozac* über Fluoxetin bekannt wurde (Kramer 1993). Sowohl in der weltanschaulich motivierten Ablehnung als auch in den unbegründeten Erwartungen an eine zukünftige »Psychotechnik« erscheint das Psychopharmakon dabei als ein ambivalentes Faszinosum, dessen tatsächliche Probleme der Entwicklung und Anwendung nur selten in der Öffentlichkeit zur Sprache kommen. Da-

her bleibt festzuhalten, dass es der Psychiatrie bislang nur sehr begrenzt gelang, in den Medien eine rationale Haltung zur Psychopharmakotherapie zu vermitteln.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden jedoch auch innerhalb der Psychopharmakologie immer wieder Bedenken über die Entwicklung des Faches geäußert. Bedeutende Repräsentanten sowohl der klinischen Psychiatrie als auch der neurobiologischen Grundlagenforschung, wie etwa der schwedische Nobelpreisträger Arvid Carlsson, postulierten v. a. eine »Innovationskrise« der Arzneimittelentwicklung (Pichot 1990). Obwohl einerseits kein Zweifel daran besteht, dass nicht zuletzt durch die klinische Forschung das theoretische Wissen über die Wirkungsweise der Psychopharmaka in den letzten fünf Jahrzehnten enorm anwuchs und in der Praxis z. B. hinsichtlich der Indikationsstellung, Anwendungssicherheit und unerwünschten Wirkungen erhebliche Verbesserungen erreicht wurden, ist andererseits festzustellen, dass genuin neuartige Wirkprinzipien seit den 1960-er Jahren kaum mehr implementiert wurden (Lassen 1988). In diesem Zusammenhang ist z. B. zu erwähnen, dass der prinzipielle Mechanismus der SSRI bereits Ende der 1960-er Jahre aufgeklärt war (Carlsson et al. 1969).

Auch das Synthese- und Prüfungsprogramm der Firma Wander für Dibenzodiazepine, in dem u. a. Clozapin im Mai 1960 als vielversprechendes psychotropes Pharmakon identifiziert wurde, beruhte auf den Konzepten der 1950-er Jahre über die Modifizierung des Trizyklikagrundkörpers (Gross u. Langner 1966; Stille u. Hippius 1971). Die gesundheitsökonomischen Daten über die Verordnungshäufigkeiten weisen ebenfalls darauf hin, dass viele psychiatrische Patienten trotz der Markteinführung neuerer Substanzen nach wie vor mit Medikamenten behandelt werden, deren Ausbietungsdaten bereits mehr als zwei Jahrzehnte zurückliegen.

Dies mag einerseits auf die zunehmend restriktiven ökonomischen und juristischen Rahmenbedingungen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zurückzuführen sein, insbesondere auf die erheblich gestiegenen Research-und-Development-Kosten oder die wachsenden Anforderungen an die arzneimittelrechtlichen Genehmigungsverfahren. Andererseits fällt auf, dass in einer Disziplin, die sonst mit naturwissenschaftlichen oder psychophysiologischen Modellen arbeitet, wissenschaftstheoretische Denkfiguren verwendet werden, um die postulierte Innovationskrise zu deuten und zu überwinden (DiMiasi u. Lasagna 1995). Für viele bedeutende psychopharmakotherapeutische Fortschritte machen Experten insbesondere das **Phänomen der Serendipity** verantwortlich. Die vermeintliche oder tatsächliche Häufung von Zufällen bei der Entwicklung psychotroper Arzneimittel veranlasste sogar dazu, den Wissenschaftscharakter der bisherigen Psychopharmakologie generell kritisch zu überprüfen. Nicht zuletzt die Formulierung der für die Ätiologie der paranoiden und affektiven Psychosen zentralen Neurotransmitterhypothesen als Resultat von Beobachtungen ex juvantibus wurde als »intellektuell wenig befriedigend« empfunden (Leonard 1994; Pichot 1990). Die in der Praxis erfolgreichen Resultate der psychopharmakologischen Forschung verdecken somit nicht selten ihre Genese in einem komplexen Erkenntnisprozess, der keineswegs immer zielgerichtet wirkt oder eindeutig rekonstruiert werden kann.

Der Aphorismus Friedrich Nietzsches, man glaube vor einer Wirkung an andere Ursachen als danach (Nietzsche 1867), spiegelt dieses charakteristische Merkmal wissenschaftlicher Erkenntnisprozesse und ihre oft irreführende retrospektive Selbstinterpretation durch die beteiligten Forscherpersönlichkeiten prägnant wider. Nachfolgend sollen daher einige der Wege und Bedingungen aufgezeigt werden, die für die Entstehung der modernen Psychopharmakalogie aus medizinhistorischer Sicht verantwortlich waren. Schon aufgrund der Vielzahl der in den letzten 150 Jahren verwendeten Substanzen ist dabei keine erschöpfende Darstellung möglich. Einige wichtige Beispiele sollen vielmehr die prinzipiellen Faktoren näher veranschaulichen. Der Wissenschaftshistoriker muss sich zudem insbesondere bei der Darstellung der allerjüngsten Entwicklungen Zurückhaltung auferlegen, da hier die zur Beurteilung notwendige zeitliche Distanz noch fehlt. Der Schwerpunkt der nachstehenden Darstellung liegt daher auf den langfristigen Tendenzen seit der Mitte des 19. Jahrhunderts, welche die moderne Psychopharmakologie nach 1950 überhaupt erst ermöglichten. Zunächst muss hierzu die Herkunft und Bedeutung zweier zentraler Begriffe erläutert werden.

1.3 Die Entstehung der zentralen Begriffe Psychopharmakon und Serendipity

Die heute gebräuchlichen Begriffe **Psychopharmakon** – bzw. Psychopharmakologie oder Psychopharmakotherapie – stammen trotz ihrer altgriechischen etymologischen Wurzel weder aus der antiken Heilkunde noch überhaupt aus der Medizin. Erstmals ist der Begriff Psychopharmakon im Titel des 1548 erschienenen Werks *Psychopharmacon, hoc est: medicina animae* nachzuweisen. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um eine pharmakologische Abhandlung aus der Renaissance, sondern um die humanistenlateinische Übersetzung eines in deutscher Sprache verfassten christlichen Erbauungstextes, eines so genannten Trost- und Sterbebuchs des ausgehenden Mittelalters (Roth 1964). Ursprünglich bildete der Terminus Psychopharmakon somit eine medizinische Metapher für religiöse Methoden zur Lebensbewältigung. Während der nachfolgenden Jahrhunderte wurde diese Bezeichnung in der ärztlichen Fachsprache nicht verwendet. Da die Idee eines Arzneimittels, das spezifisch kausal

auf psychopathologische Zustände einwirkt, der Medizin bis in die jüngste Vergangenheit mangels praktischer Erfahrungen und einschlägiger Krankheitskonzepte weitgehend fremd war, fehlte auch ein entsprechender Begriff. Vermutlich benutzte erstmals der amerikanische Pharmakologe David I. Macht den Terminus in seiner modernen Bedeutung im Titel seines 1920 erschienenen Aufsatzes über die analgetischen und neuropsychologischen Effekte von Opiumalkaloiden (Macht 1920). Der heutige Begriff des Psychopharmakons verbreitete sich somit als unabhängige Wortneuschöpfung in der psychiatrischen Fachsprache der 1950-er Jahre. Die bis heute gängige Definition wurde 1960 in den ersten Übersichtsartikeln zu den damals neuen Substanzen Chlorpromazin und Imipramin geprägt (Ross u. Cole 1960); seitdem erscheint der Terminus auch in medizinischen Lexika und Bibliographien.

Weitaus schwieriger sind Herkunft und ursprüngliche Bedeutung von **Serendipity** zu klären, eines anderen, in der modernen Psychopharmakologie häufig benutzten Begriffs. Pharmazeutische Unternehmen, v. a. im angelsächsischen Raum, benutzen das Wort als Symbol ihrer Innovationskraft ebenso großzügig wie Medizinhistoriker oder Soziologen. Meist wird es im Deutschen als »Zufallsfund«, »Entdeckung durch glückliche Umstände« oder »nicht vorhersehbares Nebenprodukt« umschrieben. Die paradoxe Problematik der Ausweitung dieses Begriffs ergibt sich aus dem Umstand, dass damit der Zufall, der eigentlich eine störende Singularität im normalen Forschungs- und Wissenschaftsbetrieb darstellt, nicht nur als regelmäßiges, sondern auch als notwendig eintretendes Ereignis interpretiert wird. Daher scheint die Beliebtheit von Serendipity in der Psychopharmakologie v. a. die Unsicherheit über den Ablauf ihrer Erkenntnisprozesse widerzuspiegeln.

Der Terminus Serendipity kann dabei auf eine ungewöhnlich interessante Überlieferungsgeschichte zurückblicken. Das persische Wort *Serendip* (lateinisch: *Serendivi*, italienisch: *Serendippo*) war die geographische Bezeichnung des Altertums für die Insel Sri Lanka. Der indische Hofpoet Amir Khusrau verfasste im Jahr 1302 nach älteren Vorbildern der persischen Literatur eine Sammlung belletristischer Episoden mit Rahmenhandlung, wobei eine der Erzählungen die Erlebnisse der »Drei Prinzen von Serendip« schildert. Ihre märchenhaften Abenteuer enden jeweils glücklich infolge überraschender Wendungen, welche die Protagonisten nicht zuletzt aufgrund ihrer Klugheit und Weltläufigkeit für scheinbar ausweglose Situationen finden (Cammann 1967). Diese Erzählung wurde in den nachfolgenden Jahrhunderten häufig in europäische Sprachen übersetzt und war auch Horace Walpole bekannt, einem englischen Literaten der Aufklärungszeit. In einem Brief aus dem Jahr 1745 benutzte er unter Hinweis auf die orientalische Erzählung erstmals das Wort *serendipity*, und zwar in der Bedeutung von *sagacity* (»Scharfsinn, kluges Erkennen«) (Lewis 1960, S. 407).

Der bereits bei Walpole erkennbare spätere Bedeutungswandel des Wortes zum »Zufälligen« verschleiert, dass mit Serendipity das aktive Erkennen eines latent vorhandenen Lösungszusammenhangs gemeint war und keineswegs das passive Eintretenlassen eines unvorhersehbaren Ereignisses. Serendipities ereignen sich immer dann, wenn ein Wissenschaftler aufgrund seiner persönlichen Eignung in Verbindung mit den jeweiligen institutionellen, technischen und erkenntnistheoretischen Rahmenbedingungen die Möglichkeiten wahrnimmt, die eine spezifische wissenschaftshistorische Entwicklungssituation seines Faches bietet. Dabei scheint die Offenheit für ästhetische Kriterien, wie etwa für die Eleganz von Strukturformeln und Molekülen, eine ebenso wichtige Rolle zu spielen wie verbesserte Labormethoden, etwa die Einführung neuer chromatographischer Verfahren in den 1930-er Jahren.

Hierfür existieren zahlreiche Beispiele, u. a. die 1943 erfolgte Entdeckung der halluzinogenen Wirkung von D-Lysergsäurediethylamid (LSD) durch Albert Hofmann oder die Strukturaufklärung der Benzodiazepine durch Leo Hendryk Sternbach Ende der 1950-er Jahre (Hofmann 1979; Sternbach 1988). Die Medikamente, welche die moderne Psychopharmakologie als Ergebnis von »Zufällen« begreift, stellen sich daher im Rückblick häufig als nachvollziehbare Resultate des Zusammenwirkens ihrer langfristigen Entwicklungsbedingungen heraus. Dabei kann sicherlich nicht das konkrete Endprodukt im Detail vorhergesagt werden. Der naturwissenschaftliche Denkstil, der seit etwa 1850 die Medizin bestimmte, lieferte jedoch in Theoriebildung, Labortechnik und Klinik die Forschungsmöglichkeiten, die einzelne Wissenschaftler in der Arzneimittelentwicklung seither immer wieder nutzten.

1.4 Die traditionelle Pharmakotherapie psychischer Störungen am Beispiel von Opium

Die Praxis der medikamentösen Behandlung psychischer Störungen wies in der abendländischen Medizin von der Antike bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts eine erstaunlich hohe Kontinuität auf. Seit dem griechischen Altertum wurden hauptsächlich alkaloidhaltige pflanzliche Arzneidrogen verwendet, insbesondere *Papaver somniferum*, *Hyoscyamus niger* und *Helleborus* (▫ Tab. 1.2). Einer der ältesten Belege für den Einsatz von **Opium** ist in der Odyssee Homers die Erwähnung von »Nepenthes«, einem Trank zur Beeinflussung von »Kummer und Groll«, wobei es sich wahrscheinlich um eine opiathaltige Zubereitung auf alkoholischer Basis handelte. Noch um 1900, d. h.

Tab. 1.2. Typische Psychopharmaka um 1840 (Weber 1999, S. 48)

Rezepturname	Deutscher Name	Hauptinhaltsstoff
Sedativa und Hypnotika		
Papaver somniferum	Schlafmohn	Morphin
Atropa belladonna	Tollkirsche	Atropin
Hyoscyamus niger	Schwarzes Bilsenkraut	Hyoscyamin
Digitalis purpurea	Fingerhut	Digitoxin
Nervina (Tonica, Exzitanzia)		
Cinnamomum camphora	Kampfer	1,7,7-Trimethylbicyclo-[2,2,1]heptan-2-on
Arnica montana	Bergwohl-verleih	Arnicin
Moschus orientalis	Bisam-moschus	Makrozyklische Ketone und Lactone
Phosphorus	Phosphor	Phosphor
Drastica (Purgiermittel)		
Tartarus stibiatus	Brechwein-stein	$(KSbO \cdot C_4H_4O_6)_2\ H_2O$
Helleborus	Nieswurz	Helleborin
Ipecacuanha	Brechwurzel	Emetin

etwa zweieinhalb Jahrtausende später, empfahl das damals weit verbreitete *Compendium der Arzneiverordnung* von Oscar Liebreich und Alexander Langgaard (1896) *Helleborus* zur Behandlung der Manie und der Melancholie.

Die über Jahrhunderte dominierende **Humoralpathologie** führte gemäß ihrer systematischen Korrespondenzlehre zwischen Soma und Psyche alle psychopathologischen Zustände auf eine Dyskrasie, ein Ungleichgewicht der vier Körpersäfte Blut, Schleim, schwarze und gelbe Galle zurück. Die Arzneimittel mussten ebenfalls in dieses humoralpathologische Erklärungsmuster eingeordnet werden, da die somatopsychischen Entsprechungsvorstellungen auch die Therapie leiteten (Rothschuh 1978, S. 197). Diese Konzeption blieb jedoch nur begrenzt erfolgreich: Bis zu den Anfängen der naturwissenschaftlichen Pharmakologie blieb z. B. heftig umstritten, ob Opium eher erregend oder sedierend wirkt (Weber 1987). Abgesehen von den erheblichen praktischen Problemen, wie etwa der Standardisierung der Zubereitungen von natürlich vorkommenden Pflanzendrogen, reichten die tradierten physiologischen Vorstellungen der Humoralpathologie, aber auch der konkurrierenden Theorien der Iatrochemie oder der Iatromechanik von Paracelsus bis Descartes, zur theoretischen Deutung komplexer Arzneimittelwirkungen offensichtlich nicht aus. Die praktische Therapie blieb daher von einem eklektischen Pragmatismus bestimmt, dem die jeweiligen Ideengebäude unterlegt wurden. Allerdings fällt auf, dass die seit Jahrhunderten tradierten Elementarkategorien zur Beschreibung von Psychopharmaka, die sich wie »Erregung« und »Sedierung« an der unmittelbar beobachtbaren Wirkung orientieren, ihre Bedeutung im klinischen Alltag beibehielten, obwohl heute weitaus differenziertere Möglichkeiten zur verhaltenspharmakologischen Charakterisierung von Wirkstoffen existieren.

Auch die ausgefeilten pharmakologischen Systeme der so genannten romantischen Medizin um 1800, die eine Verbindung aus überlieferter Humoralpathologie, der Naturphilosophie im Stil Friedrich Schellings und dem damals aktuellen chemischen Wissen darstellten, änderten an dieser Situation nur wenig (Oldenburg 1979). Häufig blieb das Arzneimittel ein bloßes Additiv der »moralischen« Therapie. Seine Wirkung bestand – in Umkehrung zur heutigen Auffassung – darin, die im Sinne der idealistischen Philosophie als autonom vorgestellte Seele über eine unspezifische somatische Umstimmung des »Gemeingefühls« zu beeinflussen. Die Vorstellung, dass die Wirkung psychotroper Medikamente lediglich eine »indirekt psychische« sei, vertrat etwa Johann Christian Reil in seinen berühmten *Rhapsodieen über die Anwendung der psychischen Curmethode auf Geisteszerrüttungen* von 1803. Obwohl Reil ebenfalls den »Mohnsaft« bevorzugte, um die »Kräfte der Seele zu spannen«, blieb die Art des Pharmakons daher oft beliebig (Reil 1803, § 15). Dies zeigte sich besonders deutlich in der Verwendung von »Drastica«, die in der so genannten Ekelkur einen Gegenreiz zur postulierten übermäßigen Erregbarkeit des psychisch Kranken durch »Ableitung« und Purgierung setzen sollten. Derartige therapeutische Konzepte fanden sich sowohl bei den »Psychikern« als auch bei den »Somatikern« der romantischen Medizin (Heinroth 1818; Jacobi 1844).

Gleichzeitig förderten jedoch Praktiker die Entwicklung einer pragmatischen Pharmakotherapie. In diesem Zusammenhang ist v. a. die von Friedrich Engelken sen. und seinen Nachfolgern propagierte »Opiumkur« zur Behandlung schwerer depressiver Erkrankungen zu nennen. Die Ärztefamilie Engelken betrieb seit dem Ende des 18. Jahrhunderts bei Bremen eine der ältesten psychiatrischen Privatanstalten Deutschlands (Weber 1987). Das Verfahren war durch eine systematische, in definierten Intervallen vorgenommene Dosiserhöhung bzw. -reduktion der Opiumtinktur in Abhängigkeit vom individuellen psychopathologischen Zustand des Patienten gekennzeichnet. Es soll bei adäquater Indikation, insbesondere bei Melancholia hypochondriaca, d. h. nach heutiger Terminologie bei schweren depressiven Episoden mit Somatisierung oder hypochondrischen Wahninhalten, keine Abhängigkeit verursacht haben (Engelken 1851). Vereinzelt wurde die Opiumkur noch in den 1950-er Jahren durchgeführt (Meggendorfer 1950, S. 171).

Eine Ärztegeneration nach der romantischen Medizin markierte die apodiktische Feststellung Wilhelm Griesingers, dass Geisteskrankheiten Gehirnkrankheiten seien, den **Beginn der modernen Psychiatrie** in Deutschland. Im Gegensatz zu seinem differenzierten Ätiologiekonzept, das sich keineswegs in einem einseitigen organischen Reduktionismus erschöpfte, war Griesinger allerdings von der Existenz spezifisch wirkender Arzneimittel für psychische Störungen nicht überzeugt (Griesinger 1867). Zu diesem Zeitpunkt hatte jedoch die medizinische Forschung den naturwissenschaftlichen Denkstil bereits in großem Umfang rezipiert, da diese den einzig plausiblen Ausweg aus den unfruchtbaren theoretischen Auseinandersetzungen der tradierten medizinischen Schulen boten, obwohl daraus zunächst kaum praktische therapeutische Erfolge resultierten (Petersen 1877; Rothschuh 1978, S. 420).

Die langfristige Tendenz der weiteren Forschung drückte etwa Immanuel Kant 1796 in seiner Ergänzung zu Samuel Thomas Soemmerrings Schrift *Über das Organ der Seele* aus, in der er explizit eine dynamische Organisation des Nervensystems auf chemischer Grundlage vorschlug (Kant 1977). Schließlich musste die Medizin nicht zuletzt infolge der wachsenden Industrialisierung und der damit verbundenen politischen Emanzipation des Bürgers in der Mitte des 19. Jahrhunderts dem technisch-naturwissenschaftlichen Denkstil folgen. Der französische Physiologie Claude Bernard charakterisierte diesen Wandel mit der Äußerung, das Krankenhaus sei das Vestibül der Heilkunde, ihr »Allerheiligstes« jedoch nunmehr das Labor (Cunningham u. Williams 1992). Es verwundert daher nicht, dass auch das erste moderne Psychopharmakon aus dem Labor der organischen Chemie stammt.

1.5 Chloralhydrat – das erste moderne Psychopharmakon

Der Berliner Pharmakologe Oscar Liebreich (▣ Abb. 1.1) publizierte 1869 drei Veröffentlichungen, in denen er **Chloralhydrat**, das Monohydrat des Trichloracetaldehyds, als Hypnotikum und Sedativum präsentierte (Liebreich 1869). Chloralhydrat war nicht nur das erste vollsynthetische Medikament seiner Indikationsgruppe, seine Entwicklung, Markteinführung und therapeutische Verwendung wiesen nahezu bereits alle strukturellen Merkmale auf, die bis heute die moderne Psychopharmakologie kennzeichnen.

Entscheidend für die Genese innovativer Arzneimittel war v. a. die Vorbildfunktion der organisch-chemischen Forschung. Justus von Liebig hatte Chloralhydrat erstmals 1832 durch die Einwirkung von Chlorkalk auf Ethanol im Rahmen seiner grundlegenden Studien über die chemischen Eigenschaften einfacher organischer Verbindungen synthetisiert (Liebig 1832). Diese Untersuchungen dienten sowohl der quantitativen Vermehrung der charakterisierten Substanzen als auch der qualitativen Erweiterung der organisch-chemischen Theoriebildung. Seit etwa 1850 war als ein Resultat dieses Wissenszuwachses zu beobachten, dass eine Verbindungsklasse etwa drei bis vier Jahrzehnte nach der prinzipiellen Strukturaufklärung ihres Grundkörpers als Ausgangsprodukt in die Arzneimittelherstellung transferiert wurde. Dies galt nicht nur im Fall des Chloralhydrats für die Aliphaten, sondern insbesondere für die verschiedenen Heterozyklen, wie das Beispiel der Barbiturate und Phenothiazine zeigte.



▣ **Abb. 1.1.** Oscar Liebreich (1839–1908), der Begründer der modernen Psychopharmakologie (Max-Planck-Institut für Psychiatrie/Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, Historisches Archiv der Klinik, Photosammlung)

Ein weiterer Faktor für die Entstehung neuer Psychopharmaka stellt das aus wissenschaftshistorischer Sicht äußerst bemerkenswerte Phänomen der so genannten falschen Theorie dar. Liebreich ging nämlich von der Annahme aus, Chloralhydrat zerfalle im alkalischen Milieu des Blutes zu Chloroform, weshalb es als oral zu verabreichendes Anästhetikum sedierende und hypnotische Wirkungen entfalte. Die klinischen Erfolge schienen diese Hypothese zu bestätigen, die aufgrund der Einführung der Ätherinhalationsnarkose seit den 1840-er Jahren eine hohe medizinische Aktualität und Plausibilität beanspruchen konnte. Obwohl die ursprüngliche Vermutung Liebreichs wenige Jahre später u. a. von Joseph von Mering durch den Nachweis der Ausscheidung eines Glucuronids von Chloralhydrat im Urin widerlegt wurde (Mering u. Musculus 1875), hatte sie sich für die Arzneimittelentwicklung als äußerst produktiv erwiesen.

Dieser Vorgang dient häufig als historisches Beispiel für den vermeintlichen Widerspruch zwischen der praktischen Wirksamkeit eines Psychopharmakons einerseits und seiner »falschen« theoretischen Fundierung andererseits. Bei dieser Interpretation handelt es sich jedoch um eine präsentistische Betrachtungsweise ex posteriori: Relativ ältere pharmakologische Theorien werden regelmäßig durch neuere abgelöst, die dem jeweiligen Wissensstand der Grundlagenwissenschaften besser entsprechen. Liebreichs Hypothese war 1869 ebenso »richtig« oder »falsch« wie 120 Jahre später die Differenzierung von Serotonin- oder Dopaminrezeptorsubtypen zur Charakterisierung verschiedener Typen von Antipsychotika und Antidepressiva.

Die Einführung von Chloralhydrat bildet aber nicht nur ein Modell für den Ablauf psychopharmakologischer Theoriediskussionen, sondern auch für die hiermit ver-

bundenen Änderungen der Forschungsmethoden. Zwischen 1830 und 1860 setzte sich diesbezüglich der **Tierversuch** als Standard durch, wobei zunächst elementare Verhaltensweisen und physiologische Parameter beobachtet wurden, wie Vigilanz, Atemfrequenz, Körpertemperatur und Reflexe (Langjahr 1977). Liebreich überzeugte sich zunächst an Kaninchen und Fröschen von der hypnotischen und sedierenden Wirkung des Chloralhydrats und ermittelte eine ungefähre Letaldosis, bevor er in der Medizinischen und der »Irrenabtheilung« der Berliner Charité unter der Leitung von Rudolf Virchow und Carl Westphal mit den »therapeutischen Versuchen« begann. Hierbei bediente er sich noch überwiegend der **kasuistischen Untersuchung**. Ansätze zu kontrollierten klinischen Studien und zur statistischen Auswertung existierten zwar bereits seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts, wurden aber erst nach dem Zweiten Weltkrieg endgültig zur Norm (Gerken 1977; Winau 1986). Aufgrund seiner Beobachtungen zahlreicher Einzelfälle empfahl Liebreich das Chloralhydrat ohne spezifische Indikation als nebenwirkungsarmes und sicheres Hypnotikum und Sedativum für alle »nervösen Affectionen«, insbesondere für psychisch Kranke.

Das Präparat setzte sich in der Praxis trotz seines widerwärtigen Geschmacks als Novität rasch durch. Psychiater betonten v. a. die positiven Veränderungen auf den »Tobabtheilungen«, da Chloralhydrat eine Behandlung von psychomotorischen Erregungszuständen ermöglichte, die auf Alkaloide oder die damals weit verbreiteten Dauerbäder keine Besserung zeigten. Einerseits wurde bald deutlich, dass auch die synthetischen Medikamente keine kausale Therapie psychischer Störungen darstellten, andererseits trugen sie jedoch dazu bei, dass der kustodiale Charakter der Psychiatrie ganz allmählich in den Hintergrund trat. Darüber hinaus gab Chloralhydrat der klinischen Forschung neue Impulse. Für den damaligen Wissenschaftsbetrieb war eine ungewöhnliche Veröffentlichungstätigkeit zu verzeichnen: Schon in den ersten zwei Jahren nach der Markteinführung erschienen mehr als 300 einschlägige Aufsätze, was zur Bekanntheit des Medikaments in der Ärzteschaft erheblich beitrug (Hummel 1987, S. 77; Linde 1988, S. 63). Seitdem wurde die psychiatrische Fachliteratur immer häufiger von Arbeiten über Psychopharmaka bestimmt.

Allerdings mehrten sich mit der breiten klinischen Anwendung auch die Publikationen über unerwünschte, teilweise gefährliche Wirkungen, hauptsächlich über kardio- und hepatotoxische Erscheinungen (Arndt 1872). Probleme der Dosissteigerung, des Wirkungsverlusts und des Entzugssyndroms, d. h. der Entwicklung einer iatrogenen Substanzabhängigkeit, wurden ebenfalls bereits nach kurzer Zeit beschrieben. Seit etwa 1880 überwog in der Fachliteratur die Meinung, dass aufgrund des »schnell eintretenden heftigen Verlangens« insbesondere bei »hysterischen Frauen« von einer Therapie chronifizierter psychischer Störungen mit Chloralhydrat dringend abzuraten sei (Rehm 1886). Unter Berücksichtigung der Terminologie ist dies durchaus mit den aktuellen Empfehlungen zu den Kontraindikationen etwa einer Benzodiazepinbehandlung vergleichbar.

- Die Herkunft von Chloralhydrat aus der organischen Chemie,
- seine therapeutische Einführung aufgrund der Übernahme des naturwissenschaftlichen Denkstils durch die Medizin,
- die Probleme der theoretischen Beschreibung seines Wirkmechanismus,
- die Prüfung im Tierversuch und in der klinischen Beobachtung,
- die fluktuierende Umgrenzung seines Indikationsgebiets und
- die Notwendigkeit der frühzeitigen Erkennung seiner unerwünschten Wirkungen

zeigen insgesamt auf, dass sich wichtige und bis heute gültige Merkmale der modernen Psychopharmakologie bereits anhand der Markteinführung des ersten vollsynthetischen Sedativums beschreiben lassen.

Darüber hinaus stellt sich jedoch die Frage, wie Psychiatrie und Pharmakologie als Wissenschaften auf die neuartigen Substanzen reagierten, die von der Industrie in immer größerer Zahl zur Verfügung gestellt wurden.

1.6 Industrie und Wissenschaft

Die moderne Psychopharmakologie, wie die heutige medikamentöse Therapie überhaupt, beruhte nicht nur auf dem Wandel wissenschaftlicher Konzepte, sondern auch auf der Entstehung chemisch-pharmazeutischer Großunternehmen. Mit der Ablösung der handwerklichen Herstellung in der Apotheke durch die chemische Verfahrenstechnik in der Fabrik vollzog sich in der Arzneimittelproduktion der Industrialisierungsprozess, der das 19. Jahrhundert insgesamt kennzeichnete. Damit gewann nicht nur das Medikament den Charakter eines Massenprodukts statt eines offizinell gefertigten Einzelstücks, sondern auch die wirtschaftliche Dimension der tradierten Rollen von Patient, Arzt, Apotheker und Forscher erhielt ein bis dahin unbekanntes Ausmaß (Ridder 1990). Die Auswirkungen dieses Vorgangs erstrecken sich bis zu den gegenwärtigen Reformen des Gesundheitswesens. Die **Entwicklung der Pharmazeutika zur Handelsware** resultierte langfristig nämlich u. a. darin, dass

- der Patient als Konsument durch eine immer restriktivere Gesetzgebung vor den tatsächlichen oder vermeintlichen Gefahren des Arzneimittelmarktes geschützt wurde,
- die Unternehmen zur Sicherung ihrer steigenden Investitionen auf die Patentierung ihrer Herstellungsverfahren und pharmazeutischen Produkte drangen (Fleischer 1984),

- die Ärzteschaft zum Ziel von ausgefeilten Werbemaßnahmen wurde und
- eine erfolgreiche akademische Forschung ohne Kooperation mit der Industrie nicht mehr denkbar ist.

Seit 1830 konzentrierte sich hauptsächlich in den Industrieregionen an Rhein und Main die Gründung der bis heute federführenden Firmen (Vershofen 1958). Nach 1945 gewannen allerdings Hersteller aus den USA und Japan in dem bis dahin von Frankreich und Deutschland dominierten Marktsegment zunehmende Bedeutung. Zunächst hatte die chemische Industrie ihre wesentlichen wirtschaftlichen Impulse aus der Nachfrage nach **Teerfarben** erhalten. Etwa ab 1880 kam jedoch die Herstellung von Pharmaka als weiterer wichtiger Ertragsfaktor hinzu: Zwischen 1869 und 1930 stieg die Zahl der im deutschen Arzneimittelhandel verfügbaren synthetischen Psychopharmaka von einem auf 54 (Pohlisch u. Panse 1934). Beide Produktbereiche waren nicht nur kommerziell eng verflochten; die Teerfarbengewinnung lieferte sowohl die für eine Arzneimittelherstellung im großen Maßstab notwendigen verfahrenstechnischen Voraussetzungen als auch die erforderlichen organisch-chemischen Ausgangssubstanzen. Ein aus der Sicht der Psychopharmakologie besonders eindrückliches Beispiel für die Bedeutung dieses Zusammenhangs bildet die als Methylenblaureaktion bekannte Synthese und Strukturaufklärung des Phenothiazingrundkörpers der späteren klassischen Antipsychotika, die der Heidelberger Chemiker August Heinrich Bernthsen 1883 im Rahmen einer Versuchsreihe der BASF über neue Alizarinfarben durchführte (Bernthsen 1883).

Darüber hinaus wurde die Pharmakologie von der Farbstoffchemie auch auf theoretischer Ebene beeinflusst. Der deutsche Pathologe Paul Ehrlich gelangte 1878 in seiner Dissertation über die Färbung organischer Gewebe für histologische Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass hier keine stöchiometrische Bindung vorliegen könne (Parascandola u. Jasensky 1974). In seiner Habilitationsschrift äußerte Ehrlich anhand des Problems der Farbstoffreduktion durch organische Gewebe die Vermutung, dass die Sauerstoffbindung nur an bestimmten lokalen Strukturen erfolgen könne. Die später als »Seitenkettentheorie« bekannte Hypothese stellte gemeinsam mit Emil Fischers Modellvorstellung von Schloss und Schlüssel für enzymatische Vorgänge eine wichtige ideengeschichtliche Voraussetzung der Rezeptorkonzepte dar (Travis 1989). Nach 1900 galt zumindest für Arzneimittel bereits die Theorie des *non agunt, nisi fixata* (Wassermann 1914).

Allgemein nahm die chemisch-pharmazeutische Industrie in der Arzneimittelforschung eine immer aktivere Rolle ein, mit der die Institutionalisierung der Pharmakologie als medizinische Disziplin an den Universitäten kaum Schritt halten konnte (Eulner 1970). Hierfür implementierten die einzelnen Firmen unterschiedliche organisatorische Modelle. Carl Duisberg errichtete etwa bei Bayer ein eigenes »pharmazeutisches Labor« und integrierte die Forschung in die Unternehmensleitung, während z. B. Hoechst und Schering die Kooperation mit herausragenden externen Wissenschaftlern wie z. B. Adolf Butenandt förderten (Wimmer 1994). Die konkrete Psychopharmakaentwicklung blieb jedoch trotz dieser Anstrengungen in weiten Teilen durch die Suche nach Derivaten bzw. Nachahmungspräparaten gekennzeichnet. Nach dem Modell des *molecular roulette* wurden – und werden – die Grundkörper von Medikamenten nachgebildet und modifiziert, die sich bereits als klinisch wirksam und kommerziell erfolgreich erwiesen haben.

Auf diese Weise folgten auf Chloralhydrat zahlreiche, inzwischen längst vergessene Präparate, wie z. B. das unter dem Handelsnamen Isopral seit 1903 von Bayer vertriebene Trichlorisopropanolol (Impens 1903). Die regelmäßig erfolgte Ankündigung einer besseren Verträglichkeit und geringerer Nebenwirkungen wurde durch die praktischen Erfahrungen häufig widerlegt. Die sulfonierten aliphatischen Sedativa lösten z. B. einen der ersten Arzneimittelskandale aus, nachdem eine von Sulfonal verursachte Porphyrie u. a. zum Tod einer Patientin Sigmund Freuds geführt hatte (Voswinckel 1988). Lediglich Paraldehyd, das Trimerisat von Acetaldehyd, wurde wegen seiner guten Verträglichkeit von Klinikern wie Emil Kraepelin als genuine Verbesserung empfohlen (Kraepelin 1892). Derivate und Nachahmungspräparate spielen in der Psychopharmakotherapie nach wie vor eine große Rolle.

Sowohl die pharmakologische als auch die psychiatrische Theoriebildung blieb dabei lange Zeit hinter dem praktischen Erfolg zurück. Die Deutung kam über Vermutungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen nicht hinaus und drang selten zu physiologischen Modellen vor. Die um 1900 entstandene Theorie von Hans Meyer und Ernst Overton brachte die sedierende Wirkung einer Substanz mit ihrer Lipidlöslichkeit in Zusammenhang (Overton 1901), während der in Straßburg tätige Pharmakologe Ernst Schmiedeberg in seiner Lehre von der »Fettstoffreihe« die strukturelle Anordnung der Alkoholgruppen und der Sauerstoffatome als entscheidend erachtete (Schmiedeberg 1883). Langfristig größere Bedeutung erlangten die **Seitenkettentheorie** von Paul Ehrlich sowie die **Schloss-und-Schlüssel-Theorie** von Emil Fischer, die eine lokalisierbare Arzneimittelwirkung nahelegten und die späteren Rezeptorkonzepte vorbereiteten. Jedoch existierten zahlreiche Medikamente, deren Effekte durch solche Vorstellungen nicht erklärt werden konnten, wie etwa die seit den 1860-er Jahren in der Epilepsie- und Neurastheniebehandlung gebräuchlichen Bromide (Balme 1976).

Schmiedebergs Zusatzhypothese, dass Amidgruppen die Atem- und Kreislauffunktion stimulieren und deshalb

unerwünschte Wirkungen verhindern, lenkte die Aufmerksamkeit auf Harnstoffderivate und führte zu zahlreichen Präparaten auf der Basis von Carbaminsäureestern (Schmiedeberg 1886). Noch in den 1950-er Jahren wurde mit Meprobamat ein Carbamat-Tranquilizer entwickelt, der sich jedoch gegen die Benzodiazepine nicht mehr durchsetzen konnte (Koppanyi 1983).

Diese Forschungsrichtung führte schließlich auch zu den Barbituraten. Joseph von Mering, Direktor der Medizinischen Klinik in Halle, erkannte in der von Emil Fischer 1902 aus Diethylmalonsäure und Harnstoff mittels Alkoholaten synthetisierten Barbitursäure – nach seiner retrospektiven Darstellung – ein »geeignetes« Sedativum, da es ein »mit mehreren Aethylgruppen beladenes und tertiär oder quaternär gebundenes Kohlenstoffatom« enthielt (Fischer u. Mering 1903, S. 97). Bayer und Merck führten das Präparat unter dem Handelsnamen Veronal ein Jahr später ein, obwohl Experten von vornherein erhebliche Bedenken wegen der geringen therapeutischen Breite geäußert hatten (Weber 1999). Nicht zuletzt infolge der steigenden Zahl von Suiziden und der Missbrauchsproblematik wurden die Barbiturate und damit die psychotropen Arzneimittel insgesamt in der Zeit zwischen den Weltkriegen zu einem öffentlichen und literarischen Thema, wie etwa in Arthur Schnitzlers Novelle *Fräulein Else*. Für die neue Substanzklasse sprach aber nicht nur der im Vergleich zu den bisherigen Sedativa angenehme Geschmack, sondern v. a. der Umstand, dass damit erstmals eine kausal orientierte Therapie mit hoher Wirksamkeit für Epilepsien zur Verfügung stand, die damals noch zu den psychiatrischen Erkrankungen gerechnet wurden (Hauptmann 1912). Dies förderte die Akzeptanz psychotroper Arzneimittel in der Ärzteschaft erheblich, insbesondere in den psychiatrischen Kliniken.

Für die zeitgenössische Theoriebildung der Psychiatrie, die einerseits durch elaborierte nosologische Überlegungen, andererseits durch die ätiologischen Spekulationen der Entartungslehre bestimmt war, spielten klinisch-pharmakologische Beobachtungen dagegen eine geringere Rolle. Der nach Karl Jaspers »unendliche Bezirk« zwischen der somatischen Ebene, der Funktionsweise einer psychotropen Substanz und der psychischen Symptomatik erschien unüberbrückbar (Jaspers 1973), eine spezifische Beeinflussung komplexer psychopathologischer Syndrome nahezu undenkbar. Die gängigen Unterrichtswerke räumten den Arzneimitteln daher im Vergleich zur Hydrotherapie oder zu den sozialpsychiatrischen Maßnahmen der »aktiven Krankenbehandlung« nur eine untergeordnete Rolle ein. Das damals weit verbreitete, 802 Seiten umfassende Lehrbuch der Psychiatrie von Theodor Ziehen äußerte sich etwa nur auf vier der 22 Seiten über »allgemeine Therapie« zu den pharmakologischen Methoden (Ziehen 1908). Auch für Emil Kraepelin, der in der Literatur häufig als der wichtigste Initiator der modernen psychopharmakologisch-klinischen Forschung genannt wird, stand bei seinen Untersuchungen psychotroper Arzneimittel keineswegs eine therapeutische Intention im Vordergrund, sondern die Rolle als modifizierende Versuchsbedingung im Sinne einer pharmakologischen Experimentalpsychologie (Kraepelin 1883).

1.7 Chlorpromazin, Imipramin und die biologische Psychiatrie

Die zeitliche Distanz zur Entstehung der Phenothiazin- und Butyrophenon-Antipsychotika, der trizyklischen Antidepressiva und der hieraus abgeleiteten neuesten Psychopharmaka ist noch gering. Schon deshalb bleibt jeder Versuch einer historischen Beschreibung oder gar Bewertung vorläufig. Hinzu kommt, dass aufgrund der Vielzahl der beteiligten Ideen, Institutionen und Personen lineare Darstellungen den tatsächlichen Abläufen des modernen Wissenschaftsbetriebs nicht mehr entsprechen. Nachfolgend können daher nur einige der entscheidenden Faktoren benannt werden. Zunächst hatten die in der Zeit zwischen den Weltkriegen entwickelten nichtpharmakologischen Behandlungsmethoden, insbesondere die Insulinkur und der Elektrokrampf, die Psychiatrie zunehmend mit dem Gedanken vertraut gemacht, dass eine Therapie schwerer psychischer Störungen durch somatische Verfahren überhaupt möglich ist. Die von Jakob Klaesi entwickelte »Dauerschlafkur« (Klaesi 1921), die u. a. bei schizophrenen Psychosen mittels eines Barbituratgemisches durchgeführt wurde, war dabei trotz ihrer gefährlichen Komplikationen eine bedeutende Übergangsform zwischen psychotherapeutischen, pharmakologischen und somatischen Behandlungsmethoden.

Die entscheidende Rolle der Farbstoffchemie bei der Synthese des Phenothiazingrundkörpers wurde bereits erläutert. Der Psychiater Pietro Bodoni berichtete bereits um 1900 anhand von 14 Kasuistiken über einen positiven Einfluss von Methylenblau auf paranoide und manische Syndrome (Bodoni 1899). Das Fehlen jeglicher Resonanz auf diese Veröffentlichung liefert ein anschauliches Beispiel dafür, dass weder die Feststellung noch die Beschreibung eines neuartigen Behandlungseffekts allein genügt, um eine therapeutische Innovation durchzusetzen. Eine derartige Beobachtung sollte nicht nur aus einer renommierten Institution stammen, sondern auch aus theoretischer Sicht eine plausible Erweiterung des vorhandenen Arzneischatzes darstellen. Die Publikation eines unbekannten italienischen Arztes über den sedativen Effekt eines Teerfarbenderivats erfüllte in Anbetracht der großen Zahl der damals bereits vorhandenen einschlägigen Präparate keine der Voraussetzungen. Allerdings verschwand Methylenblau seitdem z. B. als **Anthelminthikum** niemals völlig aus dem Arzneischatz (Campbell et al. 1934).

Maßgeblich wurde jedoch die Entwicklungslinie, die von den frühen Rezeptorkonzepten nach 1870 zu den **An-**

tihistaminika der 1940-er Jahre führte. Der englische Mediziner John Newport Langley beobachtete 1878 einen physiologischen Antagonismus der Alkaloide Atropin und Pilocarpin an der Speicheldrüse der Katze und nahm daher für beide Substanzen eine identische zelluläre Wirkungsstelle an, nachdem bereits ein Jahr vorher der deutsche Physiologe Emil DuBois-Reymond eine chemische Transmission der nervalen Aktion vorgeschlagen hatte (Langley 1878). Dieses Gebiet wurde in den folgenden Jahrzehnten zu einem zentralen Forschungsthema der Physiologie. Aufgrund der Studien von Henry Dale, Walter Cannon, Charles Richet, Otto Loewi u. a. waren in den 1930-er Jahren Acetylcholin, Adrenalin und Histamin nicht nur strukturell aufgeklärt, sondern auch ihre physiologischen Funktionen bekannt, insbesondere beim anaphylaktischen Schockzustand und der Allergie (Kohl 1997; Swazey 1974, S. 37).

Diese Kenntnisse veranlasste David Bovet und seine Mitarbeiter am Pariser Institut Pasteur, nach potenziellen Antihistaminika zu suchen, wobei sie sich näher mit Phenolethern und aromatischen Aminen befassten (Staub u. Bovet 1937). Hieraus ging 1942 das von der Firma Specia bzw. Rhône-Poulenc hergestellte Phenbenzamin hervor (Halpern 1942). Obwohl die Sedierung durch die neuen Antihistaminika unübersehbar war, verhinderte der vorherrschende medizinische Denkstil zunächst eine Erweiterung ihres Indikationsgebietes auf die Psychiatrie. Infolge der bekannten anthelminthischen Eigenschaften von Methylenblau analysierte Paul Charpentier, ebenfalls pharmazeutischer Chemiker bei Rhône-Poulenc, ab 1944 verschiedene Phenothiazine als eventuelle Malariatherapeutika. Die von ihm hergestellten Substanzen, v. a. Promethazin, zeigten wiederum nicht nur antihistaminische, sondern auch deutliche sedierende Eigenschaften (Charpentier 1947) (Abb. 1.2).



Abb. 1.2. Französisches Werbeplakat für Chlorpromazin aus den 1950-er Jahren, das die wirkungsverstärkende Eigenschaft von Chlorpromazin in der Anästhesie herausstellt (Fa. Aventis/Rhône-Poulenc)

Diese Ergebnisse führten zu einer eingehenden Untersuchung der zentralnervösen Effekte der Phenothiazine. An ein Antipsychotikum dachte allerdings nach wie vor niemand, obwohl in einem firmeninternen Memorandum vom Oktober 1950 neben der Anästhesie auch die Psychiatrie als denkbares Indikationsgebiet genannt wurde. Vielmehr stand zunächst die Optimierung der **Narkose** im Vordergrund, nachdem Ende der 1950-er Jahre der französische Militärchirurg Henri Laborit bei Rhône-Poulenc ein Phenothiazin mit starken zentralen Eigenschaften für die von ihm entwickelte »potenzierte Anästhesie« angefordert hatte (Laborit 1950, 1996). Die tatsächliche Bedeutung Laborits für die Entwicklung der Phenothiazin-Antipsychotika ist umstritten (Caldwell 1970; Swazey 1974); zweifellos stellte sein Konzept der *hibernation artificielle* und des *stabilisateur végétatif* jedoch eine wichtige ideengeschichtliche Verbindung zur Anästhesie und Dauerschlafbehandlung her, was sich für die Psychopharmakologie schon mehrfach als fruchtbar erwiesen hatte (Laborit 1951; Laborit et al. 1952).

Aus der nachfolgenden Syntheseserie ging im Dezember 1950 **Chlorpromazin** hervor, bei dem die »ataraktischen« die antihistaminischen Effekte deutlich überwogen (Charpentier et al. 1952). Aufgrund dieser medizinisch und kommerziell aussichtsreichen Feststellungen begannen die Prüfungen an Patienten. Bereits im Mai 1952 berichteten die Pariser Psychiater Jean Delay und Paul Deniker über spektakuläre und völlig unerwartete Behandlungserfolge bei manischen und paranoid-halluzinatorischen Syndromen (Delay et al. 1952). Obwohl viele Psychiater zunächst skeptisch blieben, verdrängten die offensichtlichen Erfolge von Chlorpromazin binnen weniger Jahre die bisherigen nichtpharmakologischen Verfahren. Bis 1955 konnten die Ergebnisse Delays und Denikers in wenigstens zehn Studien reproduziert werden (Cowden et al. 1955). Die geradezu revolutionären Konsequenzen für die gesamte klinisch-psychiatrische Behandlung, auch in sozialpsychiatrischer Hinsicht (Staehelin 1953), zeichneten sich rasch ab. Einerseits waren die Antipsychotika zwar nicht als Resultat eines zielgerichteten Innovationsprozesses entstanden, andererseits beruhten

sie zweifellos auf den keineswegs zufälligen institutionellen und theoretischen Voraussetzungen der damaligen pharmakologischen und physiologischen Forschung.

Es verwundert daher nicht, dass auch nach der Markteinführung von Chlorpromazin jene Mechanismen der Arzneimittelentwicklung zutage traten, die bereits anhand von Chloralhydrat identifiziert werden konnten. Einer davon, das Nachahmungspräparat, erschloss den neuen Substanzen den Indikationsbereich der depressiven Störungen. Anfang der 1950-er Jahre engagierte sich auch die Basler Firma Geigy nach dem Vorbild der französischen Konkurrenz im Bereich der sedierend wirkenden Antihistaminika. Nicht zuletzt aus patentrechtlichen Gründen griff Geigy dabei auf die seit 1898 bekannten Benzazepine zurück, die sich durch den mittleren siebengliedrigen *N*-Heterozyklus hinreichend von den Phenothiazinen unterschieden. Im Rahmen dieses Syntheseprogramms stellte der Chemiker Walter Schindler bereits im August 1949 **Imipramin** her, das große Strukturähnlichkeiten zu dem mehr als ein Jahr später synthetisierten Chlorpromazin aufwies. Da die klinische Prüfung der Benzazepine, die u. a. der Psychiater Roland Kuhn leitete, zunächst auf antihistaminische und sedierende Effekte ausgerichtet war, blieben die vermuteten Resultate aus (Weber 1999, S. 163).

Nach der Ausbietung von Chlorpromazin forderte Kuhn bei Geigy die Prüfungssubstanzen mit »Largactil-Wirkung« allerdings nochmals an, wofür nicht zuletzt der hohe Preis dieses Antipsychotikums verantwortlich war. Während der erneuten klinischen Beobachtung zeigte Imipramin zwar nicht die erhoffte antipsychotische Wirkung, jedoch machten im Januar 1956 die Abteilungsärztin und die Stationsschwester Kuhn auf einen überraschenden stimmungsaufhellenden Effekt bei einer schizodepressiven Patientin aufmerksam. Kuhn erklärte den Umstand, dass er seine klinischen Studien nicht nur auf schizophrene Patienten beschränkte, rückblickend mit einer umfassenden psychopathologischen Betrachtungsweise in der Tradition von Karl Jaspers und Kurt Schneider (Kuhn 1957). Wie im Falle Laborits (s. oben) existieren allerdings auch hier über die Verantwortlichkeiten und den genauen Ablauf der Entscheidungen unterschiedliche Darstellungen (Broadhurst 1998; Healy 1997, S. 52; Weber 1999, S. 165).

Weitaus wichtiger als die Frage der Entdeckungsprioritäten war jedoch die Tatsache, dass sowohl die Antipsychotika als auch die Antidepressiva nicht das Resultat einer bereits existierenden psychopharmakologischen Forschung bildeten, sondern diese erst anstießen. Die Wirkungen der Medikamente konnten durch die theoretischen Modelle der akademischen Psychiatrie der 1950-er Jahre, die von existenzialphilosophischen Einflüssen geprägt war, nicht mehr befriedigend beschrieben werden (Ditfurth 1961). Der Begriff der »biologischen Psychiatrie« im heutigen Sinne erschien erstmals 1953 in der amerikanischen Literatur (Bennett 1953). Nach der Einführung von Chlorpromazin setzte bald die internationale Institutionalisierung der neuen Forschungsrichtung ein (Ban u. Ray 1996): 1957 wurde das Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologum (CINP) gegründet, ein Jahr später initiierte Dieter Bente im deutschen Sprachraum die Gründung der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie (AGNP).

Wissenschaftlich richtungweisend waren zunächst die Untersuchungen der von Bernhard B. Brodie am *National Institute of Mental Health* geleiteten Arbeitsgruppe über die Veränderungen des zentralen Dopaminstoffwechsels durch **Reserpin** (Brodie et al. 1957), des Hauptalkaloids von *Rauwolfia serpentina*. Die antipsychotische Wirkung dieser Pflanze soll bereits in der ayurvedischen Medizin bekannt gewesen sein (Kähler 1970; Sen u. Bose 1931). Indische Ärzte hatten seit den 1930-er Jahren darüber hinaus auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen der Reserpintherapie hingewiesen, die seit 1953 auch für Chlorpromazin beschrieben wurden (Staehelin 1953, S. 360, 368). Die Vermutung eines physiologischen Zusammenhangs mit den Effekten der Antipsychotika erhärteten Herbert Ehringer und Oleh Hornykiewitz (1960) durch den Post-mortem-Nachweis eines signifikant erniedrigten Dopamingehalts im Nucleus caudatus von Parkinson-Patienten.

Arvid Carlsson und Margit Lindqvist wiesen schließlich 1963 nach, dass gewisse Antipsychotika die Konzentration von Dopaminmetaboliten im Gehirn deutlich erhöhen, jedoch nicht die von Dopamin. Dieses zunächst paradoxe Ergebnis erklärte Carlsson mit der Hypothese, dass Antipsychotika eine Blockade der durch Dopamin vermittelten zentralnervösen Signalübertragung verursachen (Carlsson u. Lindqvist 1963). Diese Feststellung wurde zur Grundlage der **Dopaminhypothese der Schizophrenie.** Parallel dazu formulierten Joseph Schildkraut und Alec Coppen die **Noradrenalin-** bzw. **Serotoninhypothese der Depression** (Coppen 1967; Schildkraut 1965). Obwohl etwa Manfred Bleuler bereits 1956 auf die erkenntnistheoretische Problematik der ätiologischen Theoriebildung ex juvantibus hingewiesen hatte, beeinflusste dieser methodische Ansatz die weitere Forschung erheblich. Peter Greengard wies 1972 die Blockierung der dopamininduzierten cAMP-Stimulierung durch einige Antipsychotika nach (Greengard et al. 1972). Die direkte Identifizierung der Dopaminrezeptoren durch Bindungsstudien von Solomon Snyder und Philipp Seeman leitete schließlich zu den neurobiologischen Konzepten der Gegenwart über (Seeman u. Lee 1976).

1.8 Neue »Serendipities« nach alten Strategien?

Die psychiatrische Pharmakotherapie war in den vergangenen 150 Jahren von erheblichen Wandlungen in Theo-

rie und Praxis gekennzeichnet. Die Ausbietung der zahlreichen Psychopharmaka, die ihre Entstehung diesem Prozess verdanken, scheint sämtliche Zweifel am Erfolg der zugrunde liegenden Konzepte zu widerlegen. Dennoch stellt sich die Frage nach ihrer zukünftigen Tragweite. Tatsächlich ist es heute kaum mehr vorstellbar, dass ein Antipsychotikum wie Haloperidol als Ergebnis eines Syntheseprogramms für Propylaminanalgetika entsteht (Janssen et al. 1959) oder dass ein Phasenprophylaktikum wie Lithium durch die naturphilosophisch anmutenden Spekulationen eines wissenschaftlichen Außenseiters über eine Autointoxikation durch Harnsäure bei Manien identifiziert wird (Cade 1949). Die innovative Potenz der Strategien, welche die Psychopharmakaentwicklung in den vergangenen fünf Jahrzehnten leiteten, erscheint begrenzt, obwohl durch das Zusammenwirken der Forschung in Klinik und Industrie weiterhin erfolgreiche Indikationsgebiete erschlossen wurden, z. B. für die SSRI im Bereich der Angsterkrankungen.

Wie vor 150 Jahren dürften stattdessen neue Anstöße aus den Grundlagenfächern erforderlich sein, nunmehr z. B. aus der Humangenetik oder der Neuroendokrinologie. Die »unerwarteten Zufälle« werden dabei auch in Zukunft nur dann eintreten, wenn in Klinik und Labor Erfolg versprechende Beobachtungen trotz sich widersprechender theoretischer Überlegungen weiterverfolgt und die Offenheit für eine grundsätzliche Erweiterung des gängigen Denkstils gefördert werden. Zuletzt sollte die zeitliche Dimension wissenschaftshistorischer Abläufe beachtet werden: Vergleicht man die wenigen Jahrzehnte, die seit der Einführung von Chloralhydrat und Chlorpromazin vergangen sind, etwa mit der bereits Jahrhunderte umfassenden Entwicklung der Chirurgie, so besteht aus wissenschaftshistorischer Perspektive kein Anlass zur Annahme, dass die moderne Psychopharmakologie nicht zu weiteren entscheidenden Innovationen fähig wäre.

Literatur

Angermeyer MC (1994) Einstellung der Bevölkerung zu Psychopharmaka. In: Naber D, Müller-Spahn F (Hrsg) Clozapin, Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 113–124

Arndt R (1872) Wirkungen des Chloralhydrats. Arch Psychiatrie Nervenkrankh 3: 673–696

Arnold W, Eysenk J, Meili R (1980) Lexikon der Psychologie. Herder, Freiburg

Balme, RH (1976) Early medicinal use of bromide. J R C Phys 10: 205–208

Ban TA, Ray OS (1996) A history of the CINP. JM Productions, Brentwood, TN

Ban TA, Healy D, Shorter E (1998) The rise of psychopharmacology and the story of CINP. Animula, Budapest

Bangen HC (1992) Geschichte der medikamentösen Therapie der Schizophrenie. Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin

Bennett AE (1953) Biological psychiatry. Am J Psychiatry 110: 244–252

Benkert O (1995) Psychopharmaka. Medikamente – Wirkungen – Risiken. Beck, München

Benkert O, Kepplinger HM, Sobota K (1995) Psychopharmaka im Widerstreit. Eine Studie zur Akzeptanz von Psychopharmaka und zur Darstellungen in den Medien. Springer, Berlin Heidelberg New York

Bernthsen AH (1883) Zur Kenntnis des Methylenblau und verwandter Stoffe. Ber Dt Chem Ges 16: 1025–1028

Bleuler M (1956) Psychiatrische Irrtümer in der Serotonin-Forschung. Dt Med Wochenschr 81: 1078–1081

Bodoni P (1899) Dell' azione sedativa del bleu di metilene in varie formi di psicosi. Clin Med Ital [Archivio Italiano di Clinica Medica] 38: 217–222

Broadhurst AD (1998) The discovery of imipramine from a personal viewpoint. In: Ban TA, Healy D, Shorter E (eds) The rise of psychopharmacology and the CINP. Animula, Budapest, pp 69–75

Brodie BB, Olin JS, Kuntzman RG, Shore PA (1957) Possible inter-relationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine. Science 125: 1293–1294

Cade, JFC (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Austral 36: 349–352

Caldwell AE (1970) Origins of psychopharmacology (American Lecture Series, 777). From CPZ to LSD. Thomas, Springfield, IL

Cammann SVR (1967) Christopher the Armenian and the Three Princes of Serendip. Comp Lit Stud (Urbana) 4: 229–258

Campbell FL, Sullivan WN, Smith LE, Haller HL (1934) Insecticidal tests of synthetic organic compounds – chiefly test of sulfur compounds against culicine mosquito larvae. J Econ Entomol 27: 1176–1185

Carlsson A, Lindqvist M (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol 20: 140–144

Carlsson A, Corrodi H, Fuxe K, Hökfelt T (1969) Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-alpha-ethyl-meta-tyramine. Eur J Pharmacol 5: 357–366

Charpentier P (1947) Sur la constitution d'une diméthylamino-propyl-*N*-phénothiazine. C R Hebd S Acad Sci 225: 306–308

Charpentier P, Gailliot P, Jacob R, Gaudechon J, Buisson P (1952) Recherches sur les diméthylaminopropyl-*N*-phénothiazines substituées. C R Hebd S Acad Sci 235: 59–60

Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. Br J Psychiatry 113: 1237–1264

Cowden RC, Zax M, Hague J, Finney RC (1955) Chlorpromazine: alone and as an adjunct to group psychotherapy in the treatment of psychiatric patients. Am J Psychiatry 112: 898–902

Cunningham A, Williams P (1992) The laboratory revolution in medicine. Cambridge University Press, Cambridge

Delay J, Deniker P, Harl JM (1952) Utilisation thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. Ann Médico-Psychol 110: 112–117

Ditfurth H(1961) Zur Problemlage der Pharmakopsychiatrie. In: Achelis JD, Ditfurth H (Hrsg) Befinden und Verhalten. Verhaltensphysiologische und anthropologische Grundlagen der Psychopharmakologie (Starnberger Gespräche 1960). Thieme, Stuttgart, S 36–50

DiMiasi JA, Lasagna L (1995) The economics of psychotropic drug development. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) Psychopharmacology. The fourth generation of progress. Raven, New York, pp 1883–1895

Ehringer H, Hornykiewitz O (1960) Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klin Wochenschr 38: 1236–1239

Engelken F (1851) Die Anwendung des Opiums in Geisteskrankheiten und einigen verwandten Zuständen. Allg Z Psychiatrie 8: 393–434

Eulner HH (1970) Die Entwicklung der medizinischen Spezialfächer an den Universitäten des deutschen Sprachgebietes. Enke, Stuttgart
Fleck L (1935) Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache. Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv. Schwabe, Basel
Fischer E, Mering J (1903) Über eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therapie der Gegenwart 44: N.F. 5, 97–100
Fleischer A (1984) Patentgesetzgebung und chemisch-pharmazeutische Industrie im deutschen Kaiserreich, 1871–1918 (Quellen und Studien zur Geschichte der Pharmazie, 25). Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart
Gerken G (1977) Zur Entwicklung des klinischen Arzneimittelversuchs am Menschen. Dissertation, Universität Mainz
Greengard P, McAfee DA, Kebabian, JW (1972) On the mechanism of action of cyclic AMP and its role in synaptic transmission. Adv Cycl Nucleotide Res 1: 337–355
Griesinger W (1867) Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studirende, 2. Aufl. Krabbe, Stuttgart
Gross H, Langner E (1966) Das Wirkungsprofil eines chemisch neuartigen Breitband-Neuroleptikums der Dibenzodiazepingruppe. Wien Med Wochenschr 116: 614
Hall F (1997) Psychopharmaka – Ihre Entwicklung und klinische Erprobung. Zur Geschichte der deutschen Pharmakopsychiatrie von 1844 bis 1952. Kovac, Hamburg
Halpern BN (1942) Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques. Arch Int Pharmacodynamie 68: 339–408
Hauptmann A (1912) Luminal bei Epilepsie. Münch Med Wochenschr 59: 1907–1912
Healy D (1997) The antidepressant era. Harvard University Press, Cambridge, MA
Healy D (2002) The creation of psychopharmacology. Harvard University Press, Cambridge, MA
Heinroth JCA (1818) Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung. Zwey Theile. Vogel, Leipzig
Hofmann A (1979) Planung und Zufall in der pharmazeutischen Forschung. Sandoz Bull 15: 50
Huber E (1993) Liebe statt Valium. Plädoyer für ein neues Gesundheitswesen. Argon, Berlin
Hummel S (1987) Zur medikamentösen Therapie in der Psychiatrie in den Jahren 1844 bis 1914. Eine Analyse anhand deutschsprachiger psychiatrischer Fachzeitschriften. Dissertation, Universität Leipzig
Impens E (1903) Pharmakologisches über ein neues Schlafmittel, das Isopral. Ther Monatshefte 17: 469–475, 533–541
Jacobi M (1844) Die Hauptformen der Seelenstörungen in ihren Beziehungen zur Heilkunde nach der Beobachtung geschildert. Weidmann, Leipzig
Janssen PAJ, Westeringh C, Jageneau AHM (1959) Chemistry and pharmacology of CNS depressants related to 4-(4-hydroxy-4-phenylp iperidine)butyrophenone. Part I: synthesis and screening data in mice. J Med Pharm Chem 1: 281–297
Jaspers K (1973) Allgemeine Psychopathologie, 9. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
Jütte R (2001) Naturheilkunde. In: Bucholz K, Latocha R, Peckmann H, Wolbert K (Hrsg) Die Lebensreform. Entwürfe zur Neugestaltung von Leben und Kunst um 1900, Bd 1. Häusser, Darmstadt, S 387–390
Kähler HJ (1970) *Rauwolfia* Alkaloide. Eine historische, pharmakologische und klinische Studie. Boehringer, Mannheim
Kant I (1977) Aus Sömmering über das Organ der Seele (Schriften zur Anthropologie, Geschichtsphilosophie, Politik und Pädagogik, I). Suhrkamp, Frankfurt/M
Klaesi J (1921) Über Somnifen, eine medikamentöse Therapie schizophrener Aufregungszustände. Schweiz Arch Neurol Psychiatrie 8: 131–134
Kohl F (1997) Henry Hallett Dale (1875–1968). Pionier der Neuropharmakologie und Transmitterforschung. Nervenheilkunde 16: 566–570
Koppanyi T (1983) Sleep and hypnotics. In: Parnham MJ, Bruinvels J (eds) Discoveries in pharmacology. Vol 1: Psycho- and neuropharmacology. Elsevier, Amsterdam, pp 423–446
Kraepelin E (1892) Über die centrale Wirkung einiger Arzneimittel. Arch Psychiatrie Nervenkrankh 24: 641–642
Kraepelin E (1883) Über die Einwirkung einiger medicamentöser Stoffe auf die Dauer einfacher psychischer Vorgänge. [Wilhelm Wundt's] Philosophische Studien 1: 417–462
Kramer S (1993) Listening to Prozac. Viking, New York
Kuhn R (1957) Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz Med Wochenschr 87: 1135–1140
Kuhn TS (1962) The structure of scientific revolutions. Chicago University Press, Chicago, IL
Laborit H (1950) Le phénomène de potentialisation des anesthétiques généraux. La Presse Médicale 58: 416
Laborit H (1951) L'hibernation artificielle. Acta Anaesthesiol Belg 2: 710–715
Laborit H (1996) Founding members. Personal accounts. In: Ban TA, Ray OS (eds) A History of the CINP. Brentwood, TN, pp 218–221
Laborit H, Huguenard P, Alluame R (1952) [Actualités thérapeutiques:] Un nouveau stabilisateur végétatif (Le 4560 RP). La Presse Médicale 60: 206–208
Langjahr HG (1977) Der pharmakologische Tierversuch in der deutschen Fachliteratur 1830–1860. Dissertation, Universität Mainz
Langley JN (1878) On the physiology of the salivary secretion. Part II. On the mutual antagonism of atropin and pilocarpin, having especial reference to their relations in the submaxillary gland of the cat. J Physiol 1: 339–369
Lassen N (1988) Die Geschichte der Thioxanthene In: Linde O (Hrsg) Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Tilia, Klingenmünster, S 170–183
Leibbrand W, Wettley A (1961) Der Wahnsinn. Geschichte der abendländischen Psychopathologie (Orbis Academicus II/12). Karl Alber, Freiburg
Leibrock E (1998) Die medikamentöse Therapie psychisch Kranker in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts. Eine Untersuchung am Beispiel der pfälzischen Heil- und Pflegeanstalt Klingenmünster (Monographien zur Geschichte der Pharmazie, 1). Palatina, Heidelberg
Leonard BE (1994) Biochemical strategies for the development of antidepressants. CNS Drugs 1: 285–304
Liebig J (1832) Über die Verbindungen, welche durch die Einwirkung des Chlors auf Alkohol, Aether, ölbildendes Gas und Essiggeist entstehen. [Justus Liebigs] Annalen der [Chemie und] Pharmazie 1: 182–220
Liebreich O (1869) Das Chloralhydrat, ein neues Hypnoticum und Anaestheticum und dessen Anwendung in der Medicin. Eine Arzneimitteluntersuchung. Müller, Berlin
Liebreich O, Langgaard A (1896) Compendium der Arzneiverordnung, 4. Aufl. Fischer, Berlin
Lewis WS (1960) The Yale edition of Horace Walpole's correspondence, vol 20. Oxford University Press, London
Linde OK (1988) Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Erlebnisse und Ergebnisse. Tilia, Klingenmünster
Macht, DI (1920) Contributions to psychopharmacology. Johns Hopkins Hosp Bull 31: 167–173
Meggendorfer F (1950) Allgemeine und spezielle Therapie der Geistes- und Nervenkrankheiten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

Mering J, Musculus FA (1875) Sur un nouveau corps qu'on trouve dans l'urine après l'injection d'hydrate de chloral. Bull Soc Chim France 23: 486–491
Möller HJ (2000) Therapie psychiatrischer Erkrankungen, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
Nietzsche F (1887) Die fröhliche Wissenschaft (»La gaya scienza«). Fritzsch, Leipzig
Oldenburg D (1979) Romantische Naturphilosophie und Arzneimittellehre 1800–1840 (Veröffentlichungen aus dem pharmaziegeschichtlichen Seminar der TU Braunschweig, 20) Deutscher Apotheker-Verlag, Braunschweig
Overton E (1901) Studien über die Narkose. Zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Fischer, Jena
Parascandola J, Jasensky R (1974) Origins of the receptor theory of drug action. Bull Hist Med 48: 199–220
Petersen J (1877) Hauptmomente in der geschichtlichen Entwicklung der Medizinischen Therapie. Höst, Kopenhagen
Pichot P (1990) Geschichte der Psychopharmaka und Zukunftsausblick. In: Herz A (Hrsg) Psychopharmaka heute. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 75–81
Pohlisch K, Panse F (1934) Schlafmittelmißbrauch. Thieme, Leipzig
Rehm E (1886) Chronischer Chloralmißbrauch. Arch Psychiatrie Nervenkrankh 17: 36–62
Reil JC (1803) Rhapsodieen über die Anwendung der psychischen Curmethode auf Geisteszerrüttungen. Curt, Halle
Ridder P (1990) Im Spiegel der Arznei. Sozialgeschichte der Medizin. Hirzel, Stuttgart
Ross S, Cole JO (1960) Psychopharmacology. Ann Rev Psychol 11: 415–438
Roth G. (1964) Psychopharmakon, hoc est: medicina animae. Confina Psychiatrica 7: 179–182
Rothschuh KE (1978) Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart. Hippokrates, Stuttgart
Saunders JC (1965) Lasker Award priority claim. J Am Med Ass 191: 865
Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. Am J Psychiatry 122: 509–522
Schmiedeberg O (1883) Grundriß der Arzneimittellehre. Vogel, Leipzig
Schmiedeberg O (1886) Über die pharmakologischen Wirkungen und die therapeutische Verwendung einiger Carbaminsäure-Ester. Arch Exp Pathol Ther 20: 203–216
Schwabe U, Pfaffrath D (2001) Arzneiverordnungsreport 2000. Springer, Berlin Heidelberg New York
Scull A (1994) Somatic treatments and the historiography of psychiatry. Hist Psychiatry 5: 1–12
Seeman P, Lee T (1976) Antipsychotic drugs. Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. Science 188: 1217–1219
Sen G, Bose KC (1931) *Rauwolfia serpentina* – a new Indian drug for insanity and high blood pressure. Indian Med World [J Indian Med Ass] 2: 194
Staehelin JE (1953) Largactil-Symposion in der psychiatrischen Universitätsklinik Basel am 28. November 1953. Schweiz Arch Neurol Psychiatrie 73: 288–369
Staub AM, Bovet D (1937) Action de la thymoxyéthyldiéthylamine (929 F.) et des éthers phénoliques sur le choc anaphylactique du cobaye. C R Seances Soc Biol Fil 125: 818–823
Sternbach LH (1988) Die Benzodiazepin-Story. In: Linde O (Hrsg) Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Tilia, Klingenmünster, S 271–299
Swazey JP (1974) Chlorpromazine in psychiatry. A study of therapeutic innovation. MIT Press, Cambridge, MA
Szasz TS (1991) Ideology and insanity. Essays on the psychiatric dehumanization of man. Syracuse University Press, Syracuse, NY
Stille G, Hippius H (1971) Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika. Pharmakopsychiatrie/Neuropharmakologie 4: 182–191
Travis AS (1989) Science as receptor of technology. Paul Ehrlich and the synthetic dyestuff industry. Sci Context 3: 383–408
Vershofen W (1958) Die Anfänge der chemisch-pharmazeutischen Industrie. Edition Cantor, Aulendorf
Voswinckel P (1988) Der Fall Mathilde S. Eine akute Porphyrie. Arzt und Krankenhaus 61: 177–185
Wassermann A (1914) Die Seitenkettentheorie. In: Apolant H (Hrsg) Paul Ehrlich. Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens. Fischer, Jena, S 134–150
Weber MM (1987) Die »Opiumkur« in der Psychiatrie. Ein Beitrag zur Geschichte der Psychopharmakotherapie. Sudhoffs Arch 71: 31–61
Weber MM (1996) Psychotherapie – reflektierte Geschichte. Psychotherapie in Psychiatrie, Psychotherapeutischer Medizin und Klinischer Psychologie 1: 4–10
Weber MM (1999) Die Entwicklung der Psychopharmakologie im Zeitalter der naturwissenschaftlichen Medizin (Angewandte Neurowissenschaft, 4). Urban & Vogel, München
Weber MM (2000) Die Entstehung der modernen Psychopharmakologie. Heilanspruch und Heilvermögen eines psychiatrischen Therapiesystems aus medizinhistorischer Sicht. Medizin, Geschichte und Gesellschaft 19: 123–142
Wimmer W (1994) »Wir haben fast immer was Neues«. Gesundheitswesen und Innovation der Pharma-Industrie in Deutschland, 1880–1935. Duncker & Humblot, Berlin
Winau R (1986) Vom kasuistischen Behandlungsversuch zum kontrollierten klinischen Versuch. In: Helmchen H et al (Hrsg) Versuche mit Menschen in Medizin, Humanwissenschaft und Politik. de Gruyter, Berlin
Ziehen T (1908) Psychiatrie für Ärzte und Studierende, 3. Aufl. Hirzel, Leipzig

Pharmakologische Grundlagen

2 Pharmakologische Grundlagen

Anne Eckert und Walter E. Müller

2.1 Klassifikation und Terminologie

Wie in vielen anderen Bereichen der Psychiatrie gibt es auch bei der Einteilung der Psychopharmaka kein einheitliches allgemein anerkanntes Unterteilungsprinzip. Die Klassifikation der Psychopharmaka ist von Lehrbuch zu Lehrbuch unterschiedlich. Tendenziell setzt sich aber in den letzten Jahren mehr und mehr eine auf der klinischen Anwendung beruhende Klassifikation der Psychopharmakagruppen durch (Tab. 2.1). Diese hat zwar den großen Vorteil eines direkten Bezugs zur klinischen Praxis, gleichzeitig aber den Nachteil, dass eine Reihe von Substanzen nicht eindeutig klassifiziert werden kann, sondern vielmehr verschiedenen Psychopharmakagruppen zugeordnet werden müssen.

Sedierende und affektiv dämpfende Wirkungen weisen sowohl **Antipsychotika** (Neuroleptika) wie auch **Tranquillanzien** auf. Beide Substanzgruppen haben daher in der Behandlung von Angst und Spannungszuständen eine überschneidende klinische Anwendung; allerdings werden bei diesem Einsatz die Antipsychotika sehr niedrig dosiert. Dieser in gewissem Sinn ähnlichen Wirkung trägt die alte Unterteilung in Major- und Minor-Tranquilizer Rechnung. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Substanzgruppen ist aber die nur bei den Neuroleptika in hoher Dosierung vorhandene antipsychotische Wirksamkeit. Sie führt dazu, dass Neuroleptika heute im angelsächsischen Sprachgebrauch, aber auch vermehrt im deutschsprachigen Raum, auch als Antipsychotika (*antipsychotics*) bezeichnet werden, ein Begriff, der ihrer klinischen Anwendung wesentlich näher kommt als die Bezeichnung Neuroleptika, die sich eher auf die Nebenwirkungen dieser Substanzklasse bezieht. Trotzdem hat sich im deutschen und europäischen Sprachgebrauch der Begriff Neuroleptika erhalten.

Tab. 2.1. Klassifikation von Psychopharmaka und anderen zentral wirksamen Substanzen

Psychopharmakagruppen	Beispiel	Synonym
Antipsychotika	Haloperidol, Olanzapin	Neuroleptika, Major-Tranquilizer
Tranquillanzien	Diazepam, Lorazepam	Minor-Tranquilizer, Ataraktika
Antidepressiva	Citalopram, Amitriptylin Tranylcypromin	Thymoleptika Thymeretika (speziell für MAO-Hemmer)
Psychostimulanzien	Amphetamine Methylphenidat	Psychoanaleptika Psychotonika
Antidementiva	Donepezil	Nootropika, *cognition enhancers*
Psychotrope Nichtpsychopharmakagruppen		
Halluzinogene	LSD	Psychodysleptika
Andere zentral angreifende Pharmakagruppen		
Hypnotika	Benzodiazepine	Schlafmittel
Analgetika	Morphin	Opiate
Antikonvulsiva	Carbamazepin	Antiepileptika
Antiparkinson-Substanzen	L-Dopa, Biperiden	– Zentrale Anticholinergika

MAO Monoaminoxidase, *LSD* Lysergsäurediethylamid

Affektiv aufhellende Wirkungen haben sowohl **Antidepressiva** wie auch **Psychostimulanzien.** Antidepressiva zeigen diesen Effekt weniger beim affektiv Gesunden als beim depressiven Patienten, Psychostimulanzien können ihre stimmungsaufhellende Wirkung unabhängig von pathologischen Veränderungen der Affektivität zeigen. Auch heute noch häufig gebrauchte Synonyma für Antidepressiva sind die Begriffe Thymoleptika oder Thymeretika, wobei bei letzterem primär Monoaminoxidasehemmstoffe gemeint sind.

Die letzte indikationsbezogene Psychopharmakagruppe, die heute zunehmend an Bedeutung gewinnt, sind die **Antidementiva** (früher Nootropika genannt) – im angelsächsischen Sprachgebrauch auch gerne als *cognition enhancers* bezeichnet. Diese Substanzen werden therapeutisch bei Hirnleistungsstörungen besonders im Alter eingesetzt. Heute steht die Behandlung der Demenz im Vordergrund, sodass sich der Begriff Antidementiva mehr und mehr durchsetzt.

Losgelöst von diesen fünf Psychopharmakagruppen sollte auch die Gruppe der **Halluzinogene** oder Psychodysleptika betrachtet werden. Es handelt sich um Substanzen, die zurzeit nicht als Psychopharmaka eingesetzt werden und die im Gegensatz zu den Psychostimulanzien weniger eine unspezifische zentrale Stimulation zeigen, sondern spezifisch psychoseartige Symptome auslösen können. Natürlich sind hier die Übergänge fließend, und viele Psychostimulanzien haben in Abhängigkeit von der Dosis und der Anwendung deutliche halluzinogene Wirkungen.

Neben diesen Substanzgruppen mit relativ spezifischen Effekten auf bestimmte psychische Funktionen könnten noch verschiedene andere Arzneimittelgruppen erwähnt werden, die auch alle zentral wirksam sind, deren primäre Indikationen aber nicht auf Veränderungen der Psyche abzielen. Auch hier sind die Übergänge fließend, z. B.:

- Viele Benzodiazepinderivate können sowohl als Tranquilizer wie auch als Hypnotika eingesetzt werden.
- Analgetika vom Opiattyp haben auch stimmungsaufhellende euphorisierende Effekte.
- Bestimmte Antikonvulsiva wie Carbamazepin haben heute auch Indikationen als Psychopharmaka.
- Antiparkinson-Substanzen wie L-Dopa können im Sinne von psychoseähnlichen Nebenwirkungen in psychische Funktionen eingreifen.

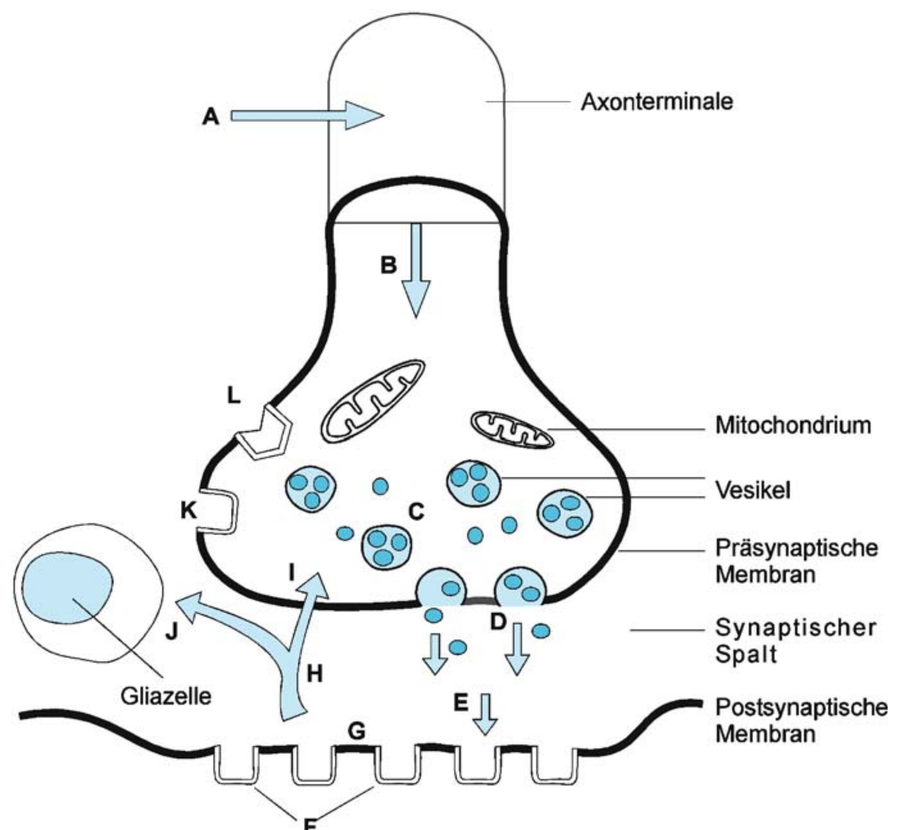
Obwohl sich die vorliegende Klassifikation (■ Tab. 2.1) in den letzten Jahren immer mehr durchgesetzt und im Prinzip auch bewährt hat, hat sie auch ihre Grenzen. Die indikationsspezifische Einordnung vernachlässigt das oft sehr breite therapeutische Wirkungsspektrum der einzelnen Substanzen (z. B. den Einsatz von Antipsychotika als Tranquillanzien), was dazu führt, dass viele Psychopharmaka in mehr als eine dieser Substanzklassen eingeordnet werden müssten (Benkert u. Hippius 2007; Möller et al. 2000; Riederer et al. 2002–2006; Schatzberg et al. 1997; Schatzberg u. Nemeroff 1998). Ein wichtiges Beispiel ist hier die aktuelle Differenzialtherapie der Angsterkrankungen, wo heute Substanzen aus praktisch allen Psychopharmakaklassen eingesetzt werden.

2.2 Neuronale Wirkprinzipien der Psychopharmaka

Die chemische Neurotransmission im zentralen Nervensystem (ZNS) beruht auf der Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt zwischen zwei Neuronen (■ Abb. 2.1). In der Regel wird der Transmitter vom präsynaptischen Neuron synthetisiert, wobei hier oft der Zellkörper von größerer Bedeutung ist als das Axon selbst. In vielen Fällen muss das Neuron zur Synthese des Transmitters bestimmte Vorstufen aufnehmen. Da dies oft gegen einen Konzentrationsgradienten geschieht, ist das Neuron mit Energie verbrauchenden Aufnahmesystemen für diese Vorstufen versehen. Der Transmitter gelangt dann über axonalen Transport in die Präsynapse, wo er in Vesikeln gespeichert wird. Die Entladung des Axons führt zu einer exozytotischen Freisetzung des Transmitters, der über den synaptischen Spalt die postsynaptische Membran und die dort vorhandenen Rezeptoren des rezeptiven Neurons erreicht. Damit das ganze System wieder erneut in Gang gesetzt werden kann, muss der Transmitter im synaptischen Spalt oder am Rezeptor schnell inaktiviert werden. Dies wird entweder erreicht durch enzymatischen Abbau, durch Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron oder durch Aufnahme in Gliazellen, die die Synapse umgeben. Im Hinblick auf die Wirkungsmechanismen der heute zur Verfügung stehenden Psychopharmaka haben die einzelnen Schritte des Transmissionsprozesses sehr unterschiedlichen Stellenwert (Müller u. Eckert 2002).

2.2.1 Wirkung auf die Neurotransmittersynthese

Effekte auf die Biosynthese von Neurotransmittern spielen für Psychopharmaka fast keine Rolle. Das klassische Beispiel für einen solchen Mechanismus ist die Verstär-



■ **Abb. 2.1.** Chemische Synapse als Kommunikationsprinzip zwischen zwei Nervenzellen. Aufnahme des Transmitters (oder seiner Vorstufe) in das Neuron (*A*), axonaler Transport an die Nervenendigungen (*B*), Speicherung in Vesikeln (*C*); durch das Aktionspotenzial des Axons und einen damit verbundenen Ca^{2+}-Einstrom Freisetzung des Transmitters durch Exozytose aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt (*D*), nach Diffusion (*E*) Reaktion mit Rezeptoren auf der postsynaptischen Seite (*F*); Inaktivierung des Transmitters durch Abbau oder Aufnahme an der postsynaptischen Membran (*G*) oder durch Rückdiffusion (*H*) und Aufnahme in das präsynaptische Neuron (*I*) bzw. in umliegende Gliazellen (*J*). Präsynaptische Autorezeptoren (*K*) oder Heterorezeptoren (*L*) können die Menge des freigesetzten Transmitters beeinflussen oder auch die Syntheserate regulieren

kung der relativen dopaminergen Unteraktivität im nigrostriatalen dopaminergen System durch Gabe der Dopaminvorstufe L-Dopa. Der erfolgreiche Einsatz dieser Substanz in der Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson ist mehrfach herangezogen worden, um rationale Pharmakotherapien zentralnervöser Erkrankungen zu initiieren, bei denen als Ursache der Mangel eines bestimmten Neurotransmitters vermutet wird. Beispiele hierfür sind die Behandlung der Alzheimer-Krankheit mit Acetylcholinvorstufen wie Cholin und Lecithin oder die Depressionsbehandlung mit L-Tryptophan oder L-Hydroxytryptophan. Im Gegensatz zu den guten therapeutischen Erfolgen der L-Dopa-Behandlung bei Morbus Parkinson haben die anderen Behandlungsstrategien keine oder nur minimale klinische Erfolge gezeigt. Ebenso waren Behandlungsversuche der Depression mit der Noradrenalinvorstufe L-Tyrosin weitgehend negativ.

2.2.2 Wirkung auf die Neurotransmitterfreisetzung

Während die durch Exozytose vermittelte Freisetzung des Transmitters in den synaptischen Spalt als Angriffspunkt von Psychopharmaka keine Rolle spielt, ist eine Beeinflussung regulativer Faktoren der Transmitterfreisetzung als Wirkungsmechanismus von Psychopharmaka durchaus relevant. So kann z. B. an einer noradrenergen Synapse die Menge des synaptisch freigesetzten Noradrenalins durch so genannte **inhibitorische Autorezeptoren** vom α_2-Typ im Sinne einer negativen Rückkopplung reguliert werden. Autorezeptoren können entweder die Menge des freigesetzten Transmitters beeinflussen oder seine Syntheserate regulieren. Eine Blockade inhibitorischer α_2-Rezeptoren und eine damit verbundene initiale Erhöhung der Noradrenalinkonzentration an zentralen Synapsen spielt wahrscheinlich für die Wirkung des Antidepressivums Mianserin eine große Rolle. Darüber hinaus ist eine Blockade dopaminerger Autorezeptoren (vom Typ D_2) im Gesamtwirkungsspektrum von Antipsychotika, v. a. bei ihrem Einsatz in niedriger Dosierung als Tranquilizer, von Bedeutung.

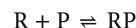
2.2.3 Inaktivierung von Neurotransmittern

Für eine repetitive Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren muss der in den synaptischen Spalt freigesetzte Transmitter sehr schnell wieder daraus entfernt werden. Neben enzymatischem Abbau sind hier vor allen Dingen die Wiederaufnahme ins präsynaptische Neuron und die Aufnahme in die die Synapse umgebenden Gliazellen von Bedeutung. Die Blockade solcher Inaktivierungsmechanismen ist für Psychopharmaka ein wichtiger Zielpunkt. So blockieren z. B. viele klassische Antidepressiva die neuronale Wiederaufnahme der Transmitter Noradrenalin und Serotonin (5-HT). Inhibitoren des in den Mitochondrien lokalisierten Enzyms Monoaminoxidase hemmen den intra- und extraneuronalen Abbau aminerger Transmitter. Verschiedene Substanzen, die über eine Hemmung der Acetylcholinesterase die synaptische Konzentration von Acetylcholin im ZNS erhöhen, sind zurzeit in klinischer Erprobung bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

2.2.4 Rezeptorvermittelte Wirkung

Die Informationsweitergabe wird auf der postsynaptischen Seite von Rezeptoren übernommen, die vom freigesetzten Transmitter besetzt werden. Das hierdurch ausgelöste Signal wird über verschiedene Transduktionsmechanismen im rezeptiven Neuron weitergeleitet. Ähnlich wie im peripheren Nervensystem ist dieser Teil der chemischen Neurotransmission im ZNS ein wesentlicher Angriffspunkt für Pharmaka.

Die spezifische Bindung des Pharmakons an seinen Rezeptor ist die Voraussetzung für die meisten Psychopharmakawirkungen. Ihre mathematische Beschreibung beruht auf dem Massenwirkungsgesetz:



$$R + P \rightleftharpoons RP$$

Der freie ungebundene Rezeptor liegt in der Regel in zwei Konformationen vor, in der inaktiven Form R und der aktiven Form R*. So befinden sich z. B. im Gleichgewicht 90% der Rezeptoren in der inaktiven Form R und 10% in der aktiven Form R*. Neben **Agonisten**, die die Funktion des physiologischen Transmitters nachahmen und eine dem Rezeptor zugeordnete Funktion aktivieren, gibt es **Antagonisten**, die durch eine Blockade der Rezeptoren die Informationsweitergabe verhindern, indem die Bindung des Agonisten und damit die vom Agonisten induzierte Wirkung verhindert wird. Substanzen mit dieser Eigenschaft werden als **kompetitive Antagonisten** bezeichnet. Der Antagonist bindet mit gleicher Affinität an die R- und die R*-Konformation und verschiebt dadurch das Gleichgewicht zwischen inaktivem und aktivem Rezeptor nicht. Dagegen bindet der Agonist mit hoher Affinität an R* und mit niedriger Affinität an R. Dadurch wird das Gleichgewicht nach dem Massenwirkungsgesetz zugunsten der aktiven Rezeptorkonformation verschoben.

Substanzen, die das Gegenteil von Agonisten bewirken, heißen **inverse Agonisten**. Der inverse Agonist bindet mit hoher Affinität an R und mit niedriger Affinität an R* und verschiebt dadurch das Gleichgewicht noch stärker als im Grundzustand zur inaktiven Rezeptorkonformation.

Wichtige Beispiele für Psychopharmaka, die über eine Rezeptoraktivierung bzw. Blockade wirken, sind

- Antipsychotika (D_2-Blockade),
- Anticholinergika vom Biperiden-Typ (Antagonisten an zentralen Muskarinrezeptoren) und
- Benzodiazepine (Agonisten am Benzodiazepinrezeptor).

Bei Letzteren ist die Wirkung von Agonist, inversem Agonist und Antagonist an der Benzodiazepinbindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors gut untersucht. Diazepam wirkt als Agonist an der Benzodiazepinbindungsstelle, ohne den Chloridkanal direkt zu öffnen, erhöht aber die Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals, wenn γ-Aminobuttersäure (GABA) bindet. ß-Carboline sind inverse Agonisten an der Benzodiazepinbindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors. Durch die Bindung vermindern sie die Öffnungswahrscheinlichkeit der Chloridkanäle bei GABA-Bindung. Auf diese Weise wirken sie im Gegensatz zu den Benzodiazepinen angstverstärkend. Sowohl die Wirkung des Agonisten Diazepam als auch die Wirkung des inversen Agonisten, z. B. Ethyl-β-carbolin-3-carboxylat, wird durch den reinen Antagonisten Flumazenil aufgehoben.

Darüber hinaus erlangen in den letzten Jahren so genannte **partielle Agonisten** immer größere Bedeutung, die zwar den Rezeptor aktivieren können, bei denen aber die Signalübertragung in das rezeptive Neuron trotz hoher synaptischer Konzentrationen nur abgeschwächt ist.

Partielle Agonisten binden mit ähnlicher Affinität an R und R*, wobei die Affinität zu R* etwas höher ist. Die relative Affinität zu R und R* bestimmt ihre **intrinsische Affinität** a, die ein Maß für die maximale Wirkstärke ist.

Für Agonisten gilt: $a = 1$
Für Antagonisten gilt: $a = 0$

Alle Pharmaka, die einen a-Wert zwischen 0 und 1 haben, sind partielle Agonisten und vermindern die Wirkung reiner Agonisten, da sie einen Teil der Rezeptoren in den inaktiven R-Zustand überführen.

Der mögliche therapeutische Vorteil von partiellen Agonisten liegt darin, dass sie sich in Abhängigkeit von der Aktivität des neuronalen Systems und der synaptischen Konzentration des Neurotransmitters (per Definition: immer volle intrinsische Aktivität) entweder als Agonist oder als Antagonist verhalten. Ein Beispiel ist die Beeinflussung dopaminerger D_2-Rezeptoren durch das neue atypische Antipsychotikum **Aripiprazol**, einen partiellen Agonisten (▣ Abb. 2.2 und ▣ Box: Der partielle Agonist Aripiprazol).

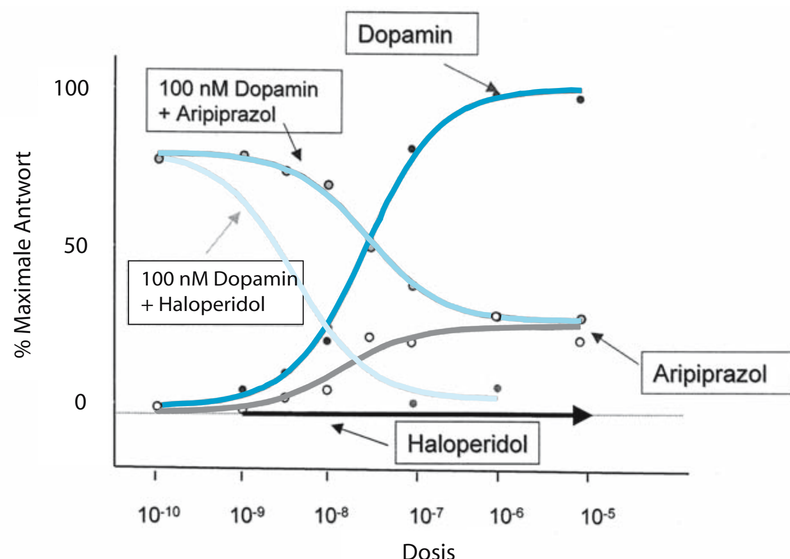
Eine wesentliche Kennzahl eines Pharmakons P ist seine Affinität zum Rezeptor R, die durch die **Dissoziationskonstante** K_D bestimmt wird.

Aufgrund des Massenwirkungsgesetzes ergibt sich:

$$[R]_f \times [P]_f / [RP] = K_D$$

wobei $[\ ]_f$ für die freie Konzentration von R bzw. P steht. Der K_D-Wert wird in mol/l angegeben. Je kleiner der K_D-Wert, desto höher ist die Affinität des Pharmakons zum Rezeptor. Wenn die freie Konzentration des Pharmakons $[P]_f$ gleich K_D ist, ist die Hälfte aller Rezeptoren mit Pharmakon besetzt, also $[R]_f = [RP]$. Bei Anwesenheit mehrerer Liganden, z. B. eines als Agonist wirkenden Pharmakons und eines endogenen Neurotransmitters, bestimmen die individuellen K_D-Werte die relative Sättigung des Rezeptors.

Der aktive Rezeptor benötigt zur Signalweiterleitung einen weiteren Partner, den **Effektor**. Der Effektor, z. B. ein G-Protein, hat eine hohe Affinität zur R*- bzw. RP-Konformation des Rezeptors. Die Annahme, dass eine 1:1-Beziehung zwischen der Zahl der aktiven Rezeptoren und der Stärke der Wirkung besteht, gilt nur dann, wenn die Wirkung eine direkte Funktion des Rezeptors ist, wie



▣ **Abb. 2.2.** Aripiprazol als potenter partieller Agonist an Dopamin-D_2-Rezeptoren. Die Untersuchungen wurden an mit humanen D_2-Rezeptoren (hDim) transfizierten CHO-Zellen (*Chinese hamster ovary*) durchgeführt. 100% Antwort bezieht sich auf die an diesen Zellen zu beobachtende Hemmung der durch Forskolin aktivierten Adenylatcyclaseaktivität. Dopamin (*dunkelblau*), Dopamin 100 nM + Aripiprazol (*mittelblau*), Dopamin 100 nM + Haloperidol (*hellblau*), Aripiprazol (*grau*), Haloperidol (*schwarz*). (Mod. nach Müller 2002)

Box

Der partielle Agonist Aripiprazol

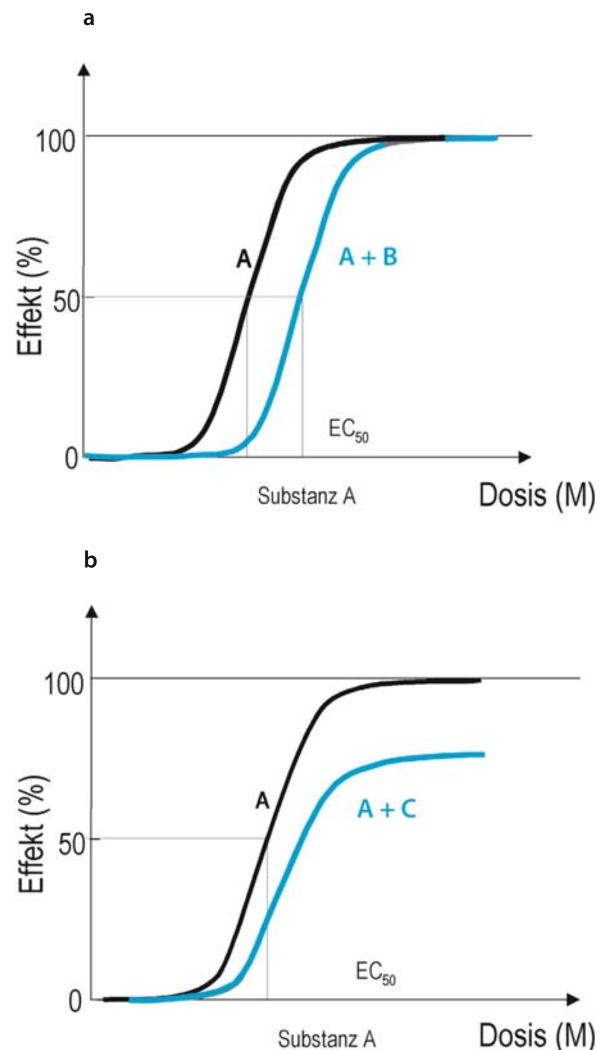
Als Modell in ◻ Abb. 2.2 diente eine experimentelle Zelllinie, die den humanen D_2-Rezeptor stabil exprimiert (CHO-D2L). In diesen Zellen kann mit Dopamin die durch Forskolin induzierte Aktivierung der Adenylatcyclase konzentrationsabhängig gehemmt werden, wie an der Dosis-Wirkungs-Kurve für Dopamin gezeigt. Die durch Dopamin (100 nM/l) ausgelöste Hemmung lässt sich durch den reinen Antagonisten **Haloperidol** aufheben, mit einer halbmaximalen Hemmkonstanten, wie sie für Haloperidol zu erwarten ist. Haloperidol als reiner Dopaminantagonist hat keine eigene Wirkung auf die Aktivität der durch Forskolin stimulierten Adenylatcyclase. Anders ist es bei **Aripiprazol**, das als partieller Agonist selbst konzentrationsabhängig zu einer Hemmung der stimulierten Adenylatcyclaseaktivität führt. Als partieller Agonist hat die Substanz aber keine 100%ige intrinsische Aktivität, daher ist das Ausmaß des Effekts deutlich geringer als beim vollen Agonisten Dopamin. Anhand der Kurve lässt sich abschätzen, dass die intrinsische Aktivität von Aripiprazol deutlich unter 0,5 liegen muss. Wird Aripiprazol dagegen zusammen mit Dopamin eingesetzt, dann verhält es sich eher wie Haloperidol und führt zu einer Abnahme der maximalen Dopaminwirkung. Wenn kein anderer Agonist vorliegt, verhält sich Aripiprazol damit wie ein schwacher Agonist; liegt dagegen eine deutliche Stimulation durch einen vollen Agonisten (hier Dopamin) vor, verhält sich die Substanz eher wie ein Antagonist.

z. B. bei Enzymen. Dagegen ist diese Annahme nur bedingt richtig bei Hormonen und Neurotransmitterrezeptoren, die an einen Effektor koppeln. Einer großen Zahl von aktiven Rezeptoren steht in einigen Fällen nur eine kleine Zahl von Effektoren, z. B. G-Proteinen, zur Verfügung. Deshalb ist es möglich, dass die maximale Wirkung bereits durch Kopplung nur eines kleinen Teils von R* bzw. RP an den Effektor erzielt wird. Die Rezeptoren, die nicht an der Kopplung beteiligt sind, werden als **Rezeptorreserve** bezeichnet. Die Pharmakonkonzentration, die halbmaximale Wirkung auslöst, und die Konzentration, bei der die Hälfte der Rezeptoren besetzt ist, kann um ein Vielfaches auseinanderliegen ($EC_{50} << K_D$; ▶ 2.2.5). Klinisch-pathophysiologisch betrachtet, kann die Variation der Rezeptorreserve die Empfindlichkeit einer Zelle gegenüber einem Pharmakon erhöhen oder erniedrigen.

2.2.5 Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen

Die Plasmakonzentration eines Pharmakons nach Verabreichung einer bestimmten Dosis ist ein gewisses Maß für seine Aktivität. In manchen Fällen stellt sie ein genaues Abbild der Konzentration am Wirkort (Rezeptor) dar, die in einer quantitativen Beziehung zum Ausmaß der pharmakologischen Wirkung steht.

Üblicherweise wird die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung durch eine logarithmische Skala dargestellt (◻ Abb. 2.3). Im mittleren Teil der Kurve ist sie oft linear, etwa zwischen 20% und 80% der maximalen Wirkung. Tatsächlich gibt es immer eine **maximale Wirkung** (E_{max}), oberhalb derer selbst eine höhere Konzentration keine weitere Steigerung des Effekts mehr bewirkt und die die Eigenwirkung des Pharmakons definiert. Die Konzentration, bei der 50% des maximalen Effekts erzielt wird, heißt **wirksame Konzentration 50** (EC_{50}). Das gleiche Modell gilt auch für die Beziehung zwischen Konzentration und



◻ **Abb. 2.3.** Kompetitiver und nichtkompetitiver Antagonismus. **a** Substanz *B*, ein kompetitiver Antagonist, verschiebt die Konzentrations-Wirkungs-Kurve für Substanz *A* parallel. **b** Substanz *C*, ein nichtkompetitiver Antagonist, vermindert die maximale Wirkung von Substanz *A*. EC_{50} wirksame Konzentration mit 50% der maximalen Effektstärke

toxischer Wirkung. Sie ist definiert als **toxische Konzentration 50** (TC_{50}).

Der therapeutische Bereich eines Pharmakons leitet sich von der Differenz $TC_{50} – EC_{50}$ ab und der therapeutische Index aus dem Verhältnis EC_{50}/TC_{50}.

Für Antagonisten wurde eine eigene Vergleichsgröße eingeführt, die **inhibitorische Konzentration** (*inhibitory concentration*, IC_{50}), bei der 50% Hemmung erzielt wird.

Beim **kompetitiven Antagonismus** konkurrieren ein Agonist und ein Antagonist um die gleiche Bindungsstelle am Rezeptor. In diesem Fall ist die Potenz des Agonisten signifikant abhängig von der Konzentration beider Agenzien. In ◘ Abb. 2.3a wird der Effekt eines kompetitiven Antagonisten (Substanz B, z. B. Flumazenil) illustriert. Gezeigt ist eine typische Dosis-Wirkungs-Kurve einer Substanz A (z. B. Diazepam). In Anwesenheit des kompetitiven Antagonisten B verschiebt sich die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung von A parallel zu höheren Konzentrationen. Dies bedeutet, dass die EC_{50} steigt. Durch Steigerung der Konzentration des Agonisten A können trotzdem 100% der Wirkung erreicht werden. **Nichtkompetitive Antagonisten** binden dagegen an den gleichen Rezeptor, aber an anderer Stelle als Agonisten, und hemmen so die Rezeptorfunktion. Der Effekt eines nichtkompetitiven Antagonisten kann nicht vollständig durch steigende Konzentrationen des Agonisten aufgehoben werden, d. h. in seiner Anwesenheit wird die maximale Wirkung des Agonisten immer vermindert, ohne dass sich dabei die EC_{50} ändern muss (◘ Abb. 2.3b). Ein Beispiel hierfür wurde am *N*-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor, einem durch Glutamat aktivierten Ionenkanal, entdeckt. So blockieren manche Antagonisten, z. B. Ketamin und Memantine, am NMDA-Rezeptor nicht den Glutamatbindungsplatz, sondern die Kanalpore.

2.2.6 Methoden zur Rezeptoranalyse – der Radiorezeptorassay

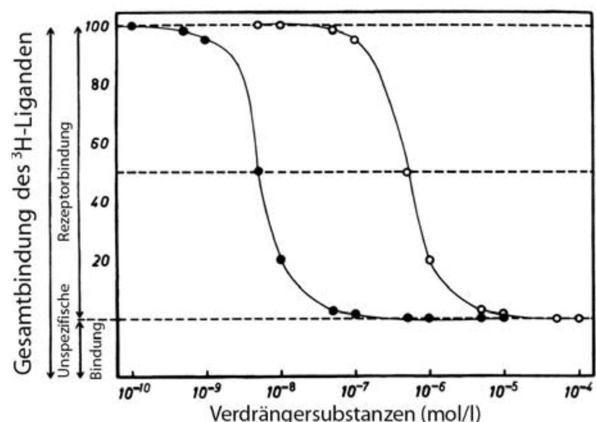
Durch moderne Techniken ist es heute möglich, immer spezifischere Unterklassen einzelner Rezeptortypen herauszufinden und immer selektivere Agonisten oder Antagonisten nur für diese zu entwickeln. Damit bietet diese Strategie die größte Chance, neue Psychopharmaka mit noch größerer pharmakologischer Selektivität zu entwickeln.

Dem Radiorezeptorassay (Stoll u. Müller 1991) liegt eine **sättigbare**, **kompetitive** und **reversible** Ligand-Rezeptor-Interaktion zugrunde. Bei der praktischen Durchführung eines Radiorezeptorassays wird eine gegebene Gewebefraktion, die die gewünschte Rezeptorpopulation enthält, mit einem radioaktiv markierten Liganden inkubiert. Hat sich nach einer bestimmten Zeit ein Bindungsgleichgewicht eingestellt, wird durch eine geeignete Methode der freie (noch in Lösung befindliche) Anteil des Radioliganden von dem an den Rezeptor gebundenen Anteil abgetrennt, wobei das bestehende Gleichgewicht nicht gestört werden darf. Der gebundene Anteil lässt sich durch eine einfache Radioaktivitätsmessung – im Falle von tritiummarkierten Liganden mittels Flüssigkeits-Szintillationsspektrometrie – quantifizieren.

Die gefundene Gesamtbindung spiegelt allerdings nicht ausschließlich den **spezifisch** an den Rezeptor gebundenen Anteil wider. Wie sich gezeigt hat, binden fast alle Radioliganden nicht nur an ihre spezifischen Rezeptoren, sondern in unterschiedlichem Ausmaß an weitere (unspezifische) Bindungsstellen des zu untersuchenden Gewebes, ja sogar an die Wand der verwendeten Reagenzgläser oder an die zur Abtrennung benutzten Filter. Diese **unspezifische** oder **nichtspezifische Bindung** reicht von weniger als 5% bis zu über 90% der gefundenen Gesamtbindung.

Glücklicherweise unterscheiden sich die spezifische (rezeptorassoziierte) und die unspezifische Bindung in einigen wichtigen Aspekten, sodass auf relativ einfache Weise eine Differenzierung zwischen beiden Bindungsarten möglich ist (◘ Abb. 2.4 und ◘ Box: Bestimmung von Rezeptoreigenschaften mit dem Radiorezeptorassay).

Die spezifische Bindung ist üblicherweise durch eine hohe Affinität des Liganden zum Rezeptor charakterisiert, wobei aufgrund der begrenzten Anzahl der Rezeptoren eine geringe Bindungskapazität zu erwarten ist. Im Gegensatz hierzu finden sich bei der unspezifischen Bindung deutlich geringere Affinitäten des Radioliganden an die Bindungsstellen, deren Anzahl jedoch erheblich größer ist als die der Rezeptoren.



◘ **Abb. 2.4.** Bestimmung von Rezeptoreigenschaften durch direkte Bindungsversuche mit tritiierten (^3H)-Liganden und Unterscheidung zwischen spezifischer Bindung des Liganden an den Rezeptor und unspezifischer Bindung, z. B. an Gewebematerial. Für weitere Erläuterungen ◘ Box; *schwarze Punkte* Ligand 1, *offene Kreise* Ligand 2, *gestrichelte Linien* markieren 0%, 50% und 100% spezifische Bindung. (Nach Stoll u. Müller 1991)

Box

Bestimmung von Rezeptoreigenschaften mit dem Radiorezeptorassay

Die Gesamtbindung eines Liganden setzt sich aus (spezifischer) Rezeptorbindung und unspezifischer Bindung an das Gewebe und im Fall einer Filtration an den Filter zusammen. Durch einen einfachen Trick kann aber zwischen Rezeptorbindung und unspezifischer Bindung unterschieden werden (◘ Abb. 2.4). Dafür wird eine größere Anzahl von Inkubationsansätzen behandelt, wobei alle die gleiche Menge Gewebe und die gleiche Menge eines tritiierten Liganden (^{3}H-Ligand) enthalten. Werden jetzt verschiedenen Ansätzen steigende Mengen eines nichtradioaktiv markierten, an den Rezeptor bindenden Liganden zugesetzt, so wird der Ligand aufgrund seiner hohen Affinität zum Rezeptor schon bei niedrigen Konzentrationen den ^{3}H-Liganden vom Rezeptor verdrängen. Sind alle am Rezeptor gebundenen Moleküle des ^{3}H-Liganden verdrängt, entspricht die jetzt noch gefundene, auch bei steigenden Konzentrationen des Verdrängers konstante Bindung der unspezifischen Bindung.

Substanzen mit unterschiedlicher Affinität zum Rezeptor erreichen diesen Plateauwert der unspezifischen Bindung mit unterschiedlichen Gesamtkonzentrationen. Die Konzentration eines verdrängenden Rezeptorliganden, die die spezifische, also die Rezeptorbindung, zu 50% verdrängt, ist ein direktes Maß für die Affinität zum Rezeptor (mittlere gestrichelte Linie in ◘ Abb. 2.4). Diese halbmaximale Hemmkonzentration wird mit IC_{50} (s. oben) bezeichnet. Aus der IC_{50} kann nun im Fall einer kompetitiven Hemmung der K_i-Wert, die Bindungskonstante des Inhibitors, errechnet werden.

Wie sich aus ◘ Abb. 2.4 entnehmen lässt, sind bei einer bestimmten Konzentration beider Verdrängersubstanzen alle Moleküle des Radioliganden von den Rezeptoren verdrängt, während die unspezifische Bindung über einen weiten Konzentrationsbereich unverändert ist. Dies ist im gezeigten Beispiel der Fall für 10^{-6} mol/1 für Ligand 1 und ungefähr 10^{-4} mol/1 für Ligand 2. Diese Konzentrationen können zur Bestimmung des Leerwertes (*blank*) eingesetzt werden, da hier alle Rezeptormoleküle durch den kalten Liganden blockiert sind und somit für die Bindung des Radioliganden nicht mehr zur Verfügung stehen. Werden also in Parallelexperimenten zu demselben Gewebehomogenat mit derselben Konzentration an Radioliganden in einen der beiden Ansätze kalte Liganden (zur Ermittlung der unspezifischen Bindung) in der Konzentration gegeben, die der Blank-Konzentration entspricht, kann die Menge des spezifisch gebundenen Liganden durch einfache Differenzbildung der beiden Werte (Gesamtbindung minus unspezifische Bindung) ermittelt werden.

Andere Rezeptorliganden zeigen ähnliche Verdrängungskurven und erreichen dasselbe Plateau, sobald alle Moleküle des Radioliganden von den Rezeptorbindungsstellen verdrängt sind.

Wenn nun aliquote Teile desselben Gewebehomogenates mit derselben Konzentration an Radioliganden und mit steigenden Konzentrationen an **unmarkiertem (kaltem) Liganden** (◘ Abb. 2.4) inkubiert werden, wird der unmarkierte Ligand den Radioliganden in erster Linie von den spezifischen Bindungsstellen (Rezeptoren) bis zu dem Punkt verdrängen, an dem alle Radioliganden von ihrem Rezeptor verdrängt sind. Der Anteil an Bindung, der dann noch gemessen wird, repräsentiert die unspezifische Bindung. Wird die Konzentration des kalten (unmarkierten) Liganden weiterhin erhöht, wird allmählich auch eine Verdrängung des Radioliganden von den unspezifischen Bindungsstellen erfolgen. Andere Rezeptorliganden zeigen ähnliche Verdrängungskurven und erreichen dasselbe Plateau, sobald alle Moleküle des Radioliganden von den Rezeptorbindungsstellen verdrängt sind.

Sind in einem Ansatz mehrere Liganden mit unterschiedlichen Affinitäten zum Rezeptor denkbar, werden sie sich in den Konzentrationen, die notwendig sind, das gleiche Ausmaß an Verdrängung zu erzielen, unterscheiden. In ◘ Abb. 2.4 werden für zwei kalte Liganden die Konzentrationen gezeigt, die notwendig sind, um 50% der spezifischen Bindung des Radioliganden zu verdrängen (sog. IC_{50}-Wert). In einem gegebenen Rezeptorbindungssystem stellen solche IC_{50}-Werte ein direktes Maß für die Affinitäten der verdrängenden, unmarkierten Verbindungen zum Rezeptor dar, bezogen auf den eingesetzten Radioliganden.

Handelt es sich um eine kompetitive Reaktion, lassen sich die IC_{50}-Werte einfach in Inhibitionskonstanten K_i, die **Bindungskonstante des Inhibitors,** transformieren, die eine bessere Aussage über das Maß der Rezeptoraffinität ermöglichen:

$$K_i = IC_{50}/(1 [L]/K_D)$$

Dabei steht [L] für die Konzentration und K_D für die Dissoziationskonstante des Radioliganden.

Das unterschiedliche Verdrängungsverhalten verschiedener Substanzen ermöglicht es, neue Testsubstanzen mit bereits bekannten und charakterisierten Referenzsubstanzen zu vergleichen. Dabei wird eine Konzentration der Referenzsubstanz festgelegt, die ein bestimmtes Ausmaß an Verdrängung des Radioliganden vom Rezeptor zur Folge hat. Für die zu untersuchenden Substanzen werden dann diejenigen Konzentrationen bestimmt, die im selben Assaysystem das gleiche Ausmaß an Verdrängung bewirken.

2.2.7 Praxisrelevante Interpretation von Rezeptoraffinitäten

Viele der alten und neuen Antipsychotika und Antidepressiva wirken nicht nur an einem einzigen neuronalen System (Rezeptor oder Transporter), sondern an verschiedenen, was zum Teil für den Wirkungsmechanismus erwünscht ist (bei atypischen Antipsychotika), zum Teil aber auch das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erklären kann (bei alten und neuen Antipsychotika und Antidepressiva).

Es ist nicht immer einfach, aus den üblicherweise in vitro ermittelten Affinitäts- und Inhibitionskonstanten einer Substanz für die unterschiedlichen Systeme die Bedeutung für die therapeutische Situation abzuleiten. Wie dies gut möglich ist, soll am Beispiel eines **hypothetischen Antipsychotikums** erklärt werden (▫ Abb. 2.5).

Eine vergleichende Interpretation von Rezeptoraffinitäten (▫ Abb. 2.5b) spiegelt den dynamischen und konzentrationsabhängigen Prozess an der Synapse sehr viel klarer wider als die sonst häufig verwendeten Kreisdiagramme (▫ Abb. 2.5a), die nur die Situation annähernd wiedergeben, bei der bereits das System mit der höchsten Affinität (im vorliegenden Fall der 5-HT_2-Rezeptor) stark besetzt ist (relativ niedrige Konzentration). Aus der Abbildung ist abzuleiten, dass mit zunehmender Dosis und damit zunehmendem Sättigungsgrad des Targetrezeptors auch Rezeptoren an Bedeutung gewinnen, für die ein Pharmakon nur eine geringere Affinität aufweist.

Box

Interpretation von Rezeptorprofilen am Beispiel eines hypothetischen Antipsychotikums

In ▫ Abb. 2.5 wird ein hypothetisches Antipsychotikum besprochen, das mit einer Affinitätskonstante von 1 nM an den D_2-Rezeptor bindet, dessen Dosierung also am Patienten so gewählt wird, dass dieser Rezeptor im Striatum normalerweise zwischen 70% und 80% besetzt ist. Das Antipsychotikum bindet wie viele atypische Substanzen an den 5-HT_2-Rezeptor mit einem K_i-Wert von 0,1 nM (10-fach höhere Affinität) und mit K_i-Werten von 10 nM bzw. 100 nM an den Histamin-H_1- bzw. an den Muskarinrezeptor (10- bzw. 100-fach schwächere Affinität).

Die Kreisdarstellung ▫ Abb. 2.5a) spiegelt, da sie aus dem K_i-Wert letztlich errechnet wird, nur die relative Relevanz der einzelnen Systeme wider. Hierzu werden die K_i-Werte zunächst in reziproke Werte ($1/K_i$) umgewandelt und dann prozentual dargestellt. Bei oberflächlicher Betrachtung würde eine solche Darstellung dahingehend interpretiert, dass hauptsächlich der 5-HT_2-Rezeptor wichtig ist, der D_2-Rezeptor eine deutlich untergeordnete Rolle spielt und alle anderen praktisch vernachlässigbar sind. Dies ist aber de facto nicht der Fall, da in der Realität die Substanz so dosiert wird, dass der D_2-Rezeptor ausreichend besetzt ist.

In der Kurvendarstellung (▫ Abb. 2.5b) lassen sich vergleichende Rezeptorbesetzungen sehr viel besser ableiten. Hier sind die typischen über zwei bzw. drei Zehnerpotenzen gehenden, vom Massenwirkungsgesetz bestimmten Okkupationskurven der Substanz an dem D_2-Rezeptor und an den drei anderen Rezeptoren zu sehen, wobei die höhere Affinität für den 5-HT_2-Rezeptor zu einer deutlich höheren Okkupation als am D_2-Rezeptor führt, während die beiden anderen Rezeptoren schwächer besetzt werden.

Aus der Abbildung lässt sich ableiten, dass bei einer Dosierung des Antipsychotikums, die nur 25% der D_2-Rezeptoren okkupiert, schon ca. 80% der 5-HT-Rezeptoren besetzt sind, während alle anderen keine Rolle spielen. Bei 50% D_2-Okkupation nimmt die 5-HT-Okkupation noch ein wenig zu, während die beiden anderen immer noch kaum eine Rolle spielen. Im 75%-Bereich der Rezeptorbesetzung für die D_2-Rezeptoren (also im normalen therapeutischen Bereich) sind fast alle 5-HT_2-, aber auch schon gewisse Prozentsätze der H_1-Rezeptoren okkupiert. Liegt eine leichte Überdosierung des Antipsychotikums mit 100% D_2-Okkupation vor, ergibt sich die gleiche maximale Okkupation für den 5-HT_2-Rezeptor, die H_1-Okkupation steigt aber jetzt auch auf 90% und die M-Okkupation immerhin auf 50%.

Eine solche Kurvendarstellung zeigt sehr viel deutlicher, dass die relative Bedeutung von zusätzlichen Rezeptorsystemen mit Affinitäten entweder größer oder geringer als die Target-Affinität (in diesem Fall zum D_2-Rezeptor) zu sehr unterschiedlichen Bedeutungen der zusätzlichen Systeme führt, wobei in diesem Fall davon auszugehen ist, dass mit zunehmender Dosierung des Antipsychotikums auch die Bedeutung von H_1- und Muskarinrezeptoren und den damit verbundenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zunimmt.

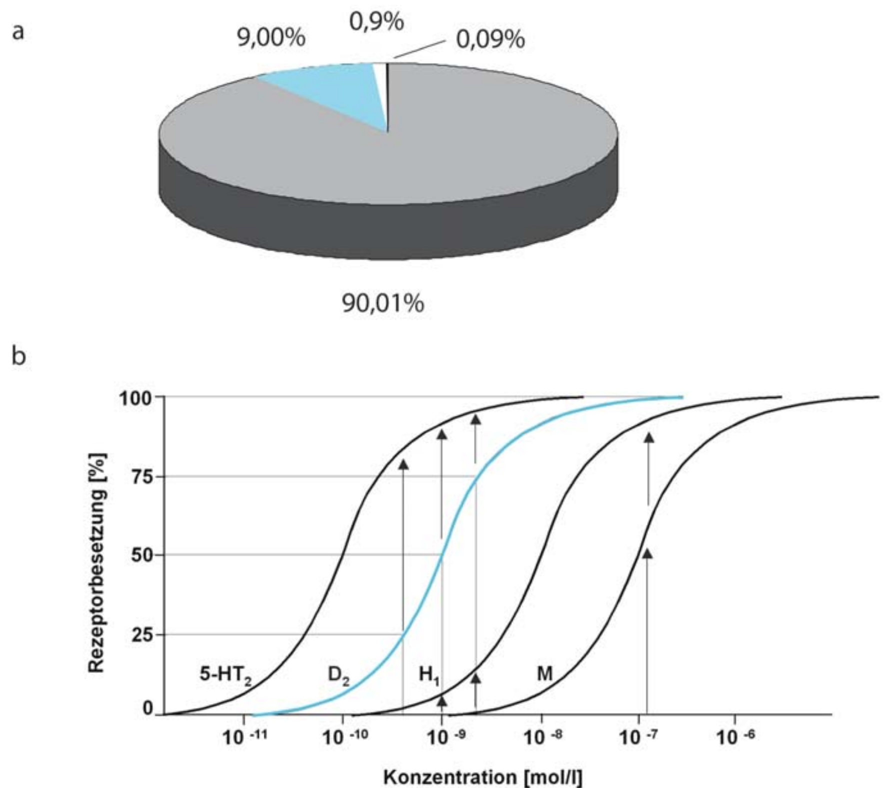


Abb. 2.5. Interpretation von Rezeptorprofilen für die Praxis. **a** Kreisdiagramm, das lediglich die relative Relevanz der einzelnen Systeme wiedergibt; 5-HT_2, K_i 0,1 nM/l (*grau*), D_2, K_i 1,0 nM/l (*blau*), H_1, K_i 10,0 nM/l (*weiß*), M, K_i 100,0 nM/l (*schwarz*); **b** Kurvendarstellung, die sehr viel genauere Interpretationen erlaubt (ausführliche Diskussion s. oben, Box)

2.3 Kompensatorische Mechanismen

Die Erkenntnis, dass eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung ein biochemisches Korrelat besitzt und durch Medikamente beeinflussbar ist, hat die biochemisch-pharmakologische Forschung revolutioniert. Morbus Parkinson ist das klassische Beispiel für einen gestörten Stoffwechsel der Stammganglien und der extrapyramidalen Regulation sowie für die Degeneration der in diese Region einstrahlenden, dopaminhaltigen Nervenfasern. Aber erst bei einem Dopaminverlust von etwa 70% treten Symptome der Parkinson-Krankheit auf. Daher können Kompensationsmechanismen postuliert werden, welche über lange Zeit in der Lage sind, physiologisch das Dopamindefizit auszugleichen (Übersicht: Physiologische Mechanismen zur Kompensation von Dopamindefiziten).

Physiologische Mechanismen zur Kompensation von Dopamindefiziten

- Intraneuronale Rückkopplungsmechanismen, z. B. Steuerung der Tyrosinhydroxylaseaktivität durch konzentrationsabhängige dopaminerge Autorezeptorstimulation oder Hemmung
- Interneuronale Steuerung, z. B.
- Beeinflussung des nigrostriatalen dopaminergen Tonus über cholinerge, GABAerge, glutamaterge und peptiderge Systeme im nigrostriatalen System
- hemmende oder fördernde Einflüsse noradrenerger Fasern des Locus coeruleus
- hemmender, von der Raphe ausgehender, serotonerger Input
- Neuronale Sprossung und Reinnervation
- Eine Reservekapazität von zwei Dritteln der Neurone dürfte eine allgemein gültige Gesetzmäßigkeit sein und Basis der lang währenden Aufrechterhaltung der neuronalen Funktion; auch ein Verlust von weniger als 50% cholinerger Neurone korreliert nicht mit dem Auftreten von Demenz; auch der physiologisch nachweisbare Neuronenverlust bei Altersvorgängen hat keine pathologischen Folgen
- Kompensation über Heterorezeptoren (multiple Transmitter-/Modulatorbindungsstellen an Prä- und Postsynapse)
- Auf- und Abregulation von Rezeptordichte bzw. -affinität bei stark divergierender Ligandenkonzentration
- Kompensation über »Regelkreise«
- Funktioneller Ausgleich durch erhöhte Aktiviät artgleicher Neurone

Physiologische Experimente haben gezeigt, dass auch Synapsen morphologisch modifizierbar und steuerbar und somit keine statische Einheit sind. Es wird vermutet, dass Spine-Synapsen auf den Dendriten der Neuronen und Pyramidenzellen in Kortex und Hippokampus derart modifizierbar und für Lernprozesse zuständig sind, da sie die für das Langzeitgedächtnis notwendige andauernde Potenzierung aufweisen könnten. Der Wachstumsprozess in den dendritischen Spines könnte die strukturellen Veränderungen bewirken. Die offene Frage nach den möglichen molekularen Steuerungsmechanismen zur permanenten Steigerung der synaptischen Leistung führt damit wieder in das Gebiet der Neurochemie zurück. Jedes Neuron wird in vielfältiger Weise durch viele andere Nervenzellen beeinflusst, während multiple Verzweigungen dieses einen Neurons wieder mit vielen anderen Nervenzellen interagieren. Die Stabilität der Verhaltensweisen wird daher durch komplexe Regelvorgänge und Regelkreise garantiert und gegen Störanfälligkeit durch die überdimensionierte Anlage von neuronalen Interaktionsmöglichkeiten geschützt.

2.4 Adaptationsphänomene und der klinische Wirkungseintritt

Die bisher beschriebenen Effekte sind alle mehr oder weniger akuter Natur, d. h., nach Applikation des Psychopharmakons sind sie nach relativ kurzer Zeit vorhanden und deutlich ausgeprägt. Dieser sehr schnelle Eintritt der akuten pharmakologischen Wirkung steht bei einer Reihe von Psychopharmaka im Gegensatz zum Zeitverlauf der gewünschten klinischen Wirkung, die sich oft erst über einen Zeitraum von Tagen oder Wochen ausbildet. Dies hat zur Vorstellung geführt, dass die oben beschriebenen akuten Effekte möglicherweise nicht die eigentlichen Wirkungsmechanismen vieler Substanzen darstellen, sondern dass sie nur den Anstoß zu adaptiven Veränderungen der Funktionalität bestimmter zentraler Neurone geben.

Die extrem komplexe Verschaltung aller zentralen Neurone untereinander (s. oben) bringt es mit sich, dass viele von ihnen zu einer Reihe von adaptiven Leistungen fähig sind: Sie können ihren Funktionszustand den vorliegenden Bedingungen anpassen und damit überschießende oder ungenügende Aktivitäten in bestimmten Bereichen des ZNS kompensieren bzw. ausgleichen. Dies kann in größeren Regelkreisen passieren, in die verschiedene Neurone involviert sind, es kann aber auch schon an einer einzelnen Synapse geschehen, wo in vielen Fällen die postsynaptische Seite in der Lage ist, Perioden chronischer Über- bzw. Unteraktivität der Präsynapse durch bestimmte Adaptationen der Rezeptorkonzentration und der -funktionalität zu kompensieren.

Adaptationsphänomene bei Antidepressiva

Wichtigstes Beispiel dafür, dass der eigentliche Wirkungsmechanismus von Psychopharmaka mit der Ausbildung solcher kompensatorischer Mechanismen verbunden ist, sind Antidepressiva (Müller u. Eckert 1997, 2002; Riederer et al. 2002–2006). Bei ihnen geht man heute davon aus, dass – z. B. angestoßen durch die akute Blockade der neuronalen Wiederaufnahme und der damit verbundenen initialen Konzentrationserhöhung der Transmittersubstanzen Noradrenalin bzw. Serotonin in den jeweiligen Synapsen – solche adaptiven Veränderungen auf der postsynaptischen Seite ausgelöst werden. Diese Veränderungen lassen sich im noradrenergen wie auch im serotonergen System finden und betreffen Veränderungen von Dichte und Funktionalität der postsynaptischen Rezeptoren. Die heutigen Vorstellungen solcher adaptiver Veränderungen an der noradrenergen Synapse, wie sie von sehr vielen Antidepressiva ausgelöst werden, sind nachfolgend zusammengefasst (Abb. 2.6). Damit soll v. a. auch die Komplexität dieser Phänomene alleine auf der Ebene der klassischen Neurotransmission dokumentiert werden.

Die Komplexität solcher adaptiver Phänomene erhöht sich noch auf der Ebene der **Transkriptionskopplung** (Müller u. Eckert 2002). Die Signaltransduktions-/Transkriptionskopplung umfasst alle Teilschritte, die von der neuronalen Erregung zur Gentranskription erfolgen, d. h., das Neuortransmittersignal wird in einen von der DNA gespeicherten Molekülkode umgewandelt. Hierzu binden Transkriptionsfaktoren an die genregulatorische DNA-Sequenz. Ein wichtiger Transkriptionsfaktor ist CREB (*cAMP response element binding protein*), das u. a. BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) als Zielgen hat. Chronische Antidepressivagabe hat die Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren zur Folge (Torres et al. 1998), z. B. die Hochregulation von CREB. Da BDNF ein Zielgen von CREB ist, führte dies zur Spekulation, unter der chronischen Behandlung mit Antidepressiva sei die Konzentration von BDNF verändert (Daten weisen auf erhöhte BDNF-mRNA hin), und zur **neurotrophen Hypothese der Antidepressivawirkung.** Ein anderes Beispiel für adaptive Veränderungen der Funktionalität zentraler Neurone, die wahrscheinlich sehr eng mit dem eigentlichen Wirkungsmechanismus von Psychopharmaka verbunden sind, ist der sich erst langsam ausbildende Depolarisationsblock dopaminerger Neurone des mesolimbischen und nigrostriatalen dopaminergen Systems unter chronischer Therapie mit Antipsychotika.

Toleranz

Toleranz bezeichnet das Phänomen, dass die Wirkung eines bestimmten Medikaments bei gleicher Dosierung nachlässt, oder – damit verbunden – dass für die gleiche Wirkung die Dosis des Medikaments gesteigert werden

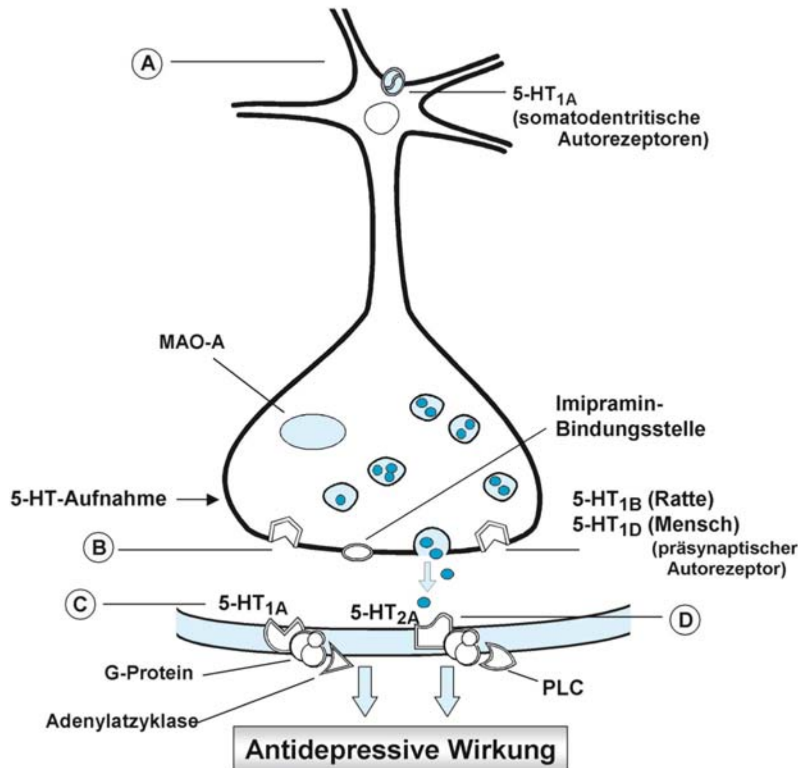


Abb. 2.6. Adaptationsphänomene bei Antidepressiva. Dargestellt sind mögliche adaptive Veränderungen verschiedener Mechanismen der serotonergen Neurotransmission unter chronischer Gabe von Antidepressiva. *5-HT* 5-Hydroxytryptophan/Serotonin, *MAO* Monoaminoxidase, *PLC* Phospholipase C; *A* inhibitorische somatodendritische 5-HT_1-Rezeptoren, Empfindlichkeit ↓, *B* inhibitorische präsynaptische 5-HT_1-Autorezeptoren, Empfindlichkeit ↓, *C* postsynaptische 5-HT_1-Rezeptoren, Empfindlichkeit ↑, *D* postsynaptische 5-HT_2-Rezeptoren, Empfindlichkeit und Dichte ↓

muss. Toleranz lässt sich über verschiedene Mechanismen erklären, wobei auf der einen Seite pharmakokinetische und auf der anderen Seite pharmakodynamische Mechanismen stehen.

Pharmakokinetische Toleranz entsteht in der Regel durch eine Induktion der für die Metabolisierung des Arzneistoffs relevanten Enzyme (meist in der Leber). Durch die erhöhte Konzentration dieser Enzyme in der Leber wird der Arzneistoff nun schneller abgebaut, sodass die Wirkung bei gleicher Dosis abnimmt. Ebenfalls zur pharmakokinetischen Toleranz gehört eine Induktion von P-Glykoprotein, das in der Zellmembran lokalisiert ist und dafür sorgt, dass Substanzen wieder aus der Zelle ausgeschleust werden, noch bevor sie das Zytoplasma erreichen. Damit erreicht eine kleinere Menge der Substanz die Zelle, und ihre Wirkung wird reduziert. Ein Sonderfall ist die **Tachyphylaxie** (z. B. bei Ephedrin), die darauf zurückgeht, dass die Wirkung (Freisetzung von biogenen Aminen) dann nachlässt, wenn die Speicher im präsynaptischen Neuron leer sind.

Pharmakodynamische Toleranz beruht auf der Desensitivierung der Signaltransduktionsmechanismen für die in Frage kommende Substanz. Dies kann an Rezeptoren z. B. eine einfache Abnahme ihrer Anzahl beinhalten; es kann aber auch bedeuten, dass die einzelnen Komponenten innerhalb der Signaltransduktionskette länger desensitiviert bleiben, sodass der Rezeptor langsamer reaktiviert wird. Auch dadurch wird eine Wirkungsabschwächung erklärbar.

2.5 Pharmakologische Selektivität und funktionelle Spezifität

Beim heutigen Verständnis zentralnervöser Funktionen ist davon auszugehen, dass einzelne Funktionen unseres Gehirns bestimmten Kerngebieten oder bestimmten Verbänden von Neuronen zugeordnet werden können, die allerdings zusätzlich immer noch über verschiedenartigste Querverbindungen modulierende Impulse aus anderen Arealen des Gehirns erhalten. Ausgehend von dem klinischen Wunsch, bestimmte psychopathologische Symptome und Syndrome möglichst selektiv zu korrigieren, sollten Psychopharmaka möglichst gezielt bestimmte Funktionen oder bestimmte Areale des ZNS beeinflussen.

2.5.1 Pseudoselektivität der Benzodiazepine

Ein typisches Beispiel für eine solche arealbezogene pharmakologische Einschätzung ist die Aussage, die noch in sehr vielen Lehrbüchern zu finden ist, Benzodiazepine würden hauptsächlich in Arealen des limbischen Systems wirken. Das ist in dieser Vereinfachung in mehrfacher Hinsicht falsch. Zum einen wissen wir heute, dass Benzodiazepine praktisch alle Bereiche des ZNS beeinflussen, da ja in praktisch allen Bereichen des ZNS auch Benzodiazepinrezeptoren vorhanden sind. Dass sie auch und

möglicherweise sogar besonders gut bestimmte emotionelle Funktionen beeinflussen, die wir mit dem limbischen System assoziieren, ist nicht dadurch zu erklären, dass Benzodiazepine bevorzugt im limbischen System angreifen; vielmehr weisen Areale des limbischen Systems eine sehr hohe Dichte an Benzodiazepinrezeptoren auf. Benzodiazepine sind also spezifisch für die mit ihrer Wirkung eng verbundenen Rezeptoren, sie sind aber nicht spezifisch für einzelne Hirnareale oder einzelne funktionelle Abläufe des ZNS.

2.5.2 Funktionelle Selektivität und klinische Spezifität

Dass Psychopharmaka dennoch unterschiedliche Wirkungsqualitäten zeigen, muss dadurch erklärt werden, dass der Effekt einer gegebenen Substanz an einem spezifischen biochemischen Mechanismus (z. B. an einem Rezeptor) in einem Hirnareal funktionell relevant ist, in einem anderen aber bei der Fülle von neurochemischen Impulsen funktionell keine große Rolle spielt. Die heute in der Regel verfolgte Strategie, **biochemisch hochselektive** Psychopharmaka zu entwickeln, die z. B. nur noch eine Unterklasse eines Rezeptors aktivieren, ist sicher berechtigt, weil die Chance besteht, dass eine Beeinflussung dieses hochselektiven Systems dann funktionell nur noch in sehr wenigen Arealen des ZNS relevant wird. Insofern kann diese Strategie durchaus zu **funktionell spezifischen** Pharmaka führen.

Es muss nur generell davor gewarnt werden, von vornherein ein Psychopharmakon, das pharmakologisch hochselektiv ist (im Hinblick auf seinen biochemischen Angriffspunkt), auch von der klinischen Einschätzung als funktionell spezifisch zu betrachten! **Klinische Spezifität** kann nicht durch die experimentelle Pharmakologie, sondern nur durch die klinische Praxis erwiesen werden. Eine klinische Spezifität im Sinne eines besseren oder schlechteren Ansprechens bestimmter Untergruppen depressiver Patienten konnte für solche pharmakologisch hoch selektiven Substanzen allerdings bis heute nicht belegt werden.

Als Beispiel für diese kritische Aussage sind die neuen Serotoninwiederaufnahmehemmer zu nennen, die im Vergleich zu den klassischen trizyklischen Antidepressiva eine hohe pharmakologische Selektivität aufweisen. Eine klinische Spezifität im Sinne eines besseren oder schlechteren Ansprechens bestimmter Untergruppen depressiver Patienten konnte für diese Substanzen allerdings bis heute nicht belegt werden.

Darüber hinaus werden heute, nach einer Phase hochselektiver Substanzen, ganz bewusst auch Psychopharmaka mit **mehreren biochemischen Wirkungsmechanismen** entwickelt, z. B. die dualen Antidepressiva oder die atypischen Antipsychotika.

Literatur

Benkert O, Hippius H (2007) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
Möller H-J, Müller WE, Volz H-P (2000) Psychopharmakotherapie – Ein Leitfaden für Klinik und Praxis, 2. Aufl. Kohlhammer, Stuttgart
Müller WE (2002) Partieller D_2-Agonismus und dopaminerge Stabilisierung durch Aripiprazol. Psychopharmakotherapie 4: 120–127
Müller WE, Eckert A (1997) Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie mit spezifischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Psychopharmakotherapie 4(Suppl 7): 2–8
Müller WE, Eckert A (2002) Psychopharmakotherapie: pharmakologische Grundlagen. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P (Hrsg) Psychiatrie und Psychotherapie, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 513–564
Riederer P, Laux G, Pöldinger W (Hrsg) (2002–2006) Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch, Bd 3–6, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C (1997) Manual of clinical psychopharmacology, 3rd edn. American Psychiatric Press, Washington, DC
Schatzberg AF, Nemeroff CB (1998) Textbook of psychopharmacology, 2nd edn. American Psychiatric Press, Washington, DC
Stoll L, Müller WE (1991) Der Radiorezeptorassay. Pharm Ztg Wiss 2-4: 53–66
Torres G, Horowitz JM, Laflamme N et al (1998) Fluoxetine induces the transcription of genes encoding for c-fos, corticotropin releasing factor and its type 1 receptor in rat brain. Neuroscience 87: 463–477

3 Entdeckungsstrategien in der Wirkstoffforschung

Ronald Kühne, Gerd Krause und Walter Rosenthal

3

3.1 Wirkstoffe und Leitstrukturen

Gegenstand der Wirkstoffforschung ist das Auffinden von Substanzen, die einen bestimmten Effekt in einem biologischen System hervorrufen. Ein Hauptziel ist der Einsatz derartiger Substanzen für die Therapie von Krankheiten. Diese so genannten **Wirkstoffe** entfalten ihre Effekte durch die Beeinflussung biochemischer Prozesse. Die gezielte Entwicklung eines Wirkstoffs erfordert demzufolge die genaue Kenntnis des zu beeinflussenden Stoffwechselprozesses einschließlich des an diesem Prozess beteiligten **Zielmoleküls** (Target), auf dem sich der **Wirkort** befindet, sowie detailliertes Wissen über die **molekularen Wechselwirkungen** zwischen dem Wirkstoff und dem Wirkort. Ebenso ist es von entscheidender Bedeutung zu wissen, auf welchem Weg und in welchem Ausmaß der Wirkstoff das Zielmolekül erreicht (Bioverfügbarkeit) bzw. den Organismus wieder verlässt (Eliminierung). Angesichts der hohen Komplexität biologischer Systeme und molekularer Wechselwirkungen ist solch ein umfassendes Wissen als Voraussetzung der gezielten Entwicklung eines Wirkstoffs auch im Zeitalter der Genom- und Proteomforschung in den meisten Fällen verfügbar. Trotzdem ist schon in der Frühzeit der organischen Chemie – in der Mitte des 19. Jahrhunderts – erfolgreich versucht worden, ausgehend von Arbeitshypothesen gezielt Verbindungen mit verbesserten oder neuen therapeutischen Eigenschaften zu entwickeln (▪ Box: Acetylsalicylsäure).

Box

Acetylsalicylsäure
Acetylsalicylsäure wurde 1897 durch Felix Hoffmann gefunden. Hoffmann synthetisierte systematisch einfache Derivate der Salicylsäure, die bereits als Entzündungshemmer eingesetzt wurde, und er entdeckte dabei die fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung des *O*-Acetylderivats. Der Wirkmechanismus der Verbindung blieb fast 80 Jahre lang unbekannt, bis Vane und Fereira 1971 entdeckten, dass Acetylsalicylsäure als metabolische Vorstufe der Salicylsäure ein nichtsteroidaler Inhibitor der Prostaglandin-G/H-Synthase ist, die auch als **Cyclooxygenase** (COX) bezeichnet wird (Flower 2003). Die Hemmung dieses Enzyms verhindert die Bildung von Prostaglandinen im entzündeten Gewebe. Acetylsalicylsäure greift also ursächlich in das Entzündungsgeschehen ein. In heutiger Terminologie ausgedrückt, hat F. Hoffmann durch Derivatisierung eine Leitstruktur, nämlich Salicylsäure, optimiert.

Das Charakteristikum einer **Leitstruktur** ist, dass sie bereits die gewünschte biologische Wirkung entfaltet, ihr aber bestimmte Eigenschaften fehlen, die für einen therapeutischen Einsatz von Bedeutung sind. Eine Leitstruktur muss daher chemisch variierbar sein, um therapeutisch einsatzfähige Analoga herstellen zu können. Wie aber erhält man eine Leitstruktur? Ein kurzer Blick in die Geschichte der Wirkstoffforschung hält eine Palette von Antworten auf diese Frage bereit.

Ein Teil der heute bekannten Wirkstoffe basiert auf **Naturstoffen**, die als Inhaltsstoffe von Extrakten häufig schon seit Jahrhunderten in der Volksmedizin eingesetzt wurden. Auch hier kann die Salicylsäure als Beispiel herangezogen werden. Salicylsäure ist ein Abbauprodukt von Salicin, das in der Rinde der Weide (*Salix*) gebildet wird. Weidenrindenextrakte wurden schon im Altertum zur Behandlung von Entzündungen verwendet.

Andere Beispiele für pflanzlich vorkommende, therapeutisch wirksame Leitstrukturen sind die Herzglykoside (z. B. Digitoxin) oder das aus der Eibe gewonnene Tumortherapeutikum Paclitaxel (Taxol). Therapeutisch bedeutsame Naturstoffe werden auch aus Mikroorganismen isoliert (z. B. das immunsuppressiv wirksame Cyclosporin und das Antibiotikum Streptomycin). Als Leitstrukturen im Sinne der o. g. Definition können die antibiotisch wirksamen Penicilline und Cephalosporine bezeichnet werden. Diese Substanzen sind beispielhaft dafür, wie durch chemische Variation der Leitstruktur Antibiotika mit unterschiedlichem Wirkungsspektrum und verbesserter Wirkung entwickelt werden können.

Eine weitere Quelle möglicher Leitstrukturen ist die **De-novo-Synthese** chemischer Substanzen im Labor. Hier eröffnet sich – basierend auf dem fortschreitenden Wissen der Synthesechemie – ein Universum von neuen chemischen Verbindungen, die auf ihre biologische Wirksamkeit geprüft werden können. Moderne Methoden der **kombinatorischen Chemie** ermöglichen es, sehr große Bibliotheken mit mehreren tausend chemischen Strukturen zu synthetisieren und für die Untersuchung ihrer biologischen Aktivität bereitzustellen.

Diese enorm große Anzahl von potenziellen Wirkstoffen erfordert eine weitgehend automatisierte Technologie der biologischen Testung. Die **Hochdurchsatztestung** (HTS, *high-throughput screening*) stellt besondere Anforderungen an die verwendeten biologischen Testsysteme (Assays) hinsichtlich ihrer Automatisierbarkeit und Standardisierung. Die Anwendung von HTS wirft aber auch die Frage auf, wie die entstehenden enormen Datenmengen sinnvoll verarbeitet werden können und wie aus auffälligen Testverbindungen echte Leitstrukturen im Sinne des gewünschten therapeutischen Effekts herausgefiltert werden.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde umfangreiches Wissen über die Raumstruktur von Proteinen als potenziell therapeutische Zielmoleküle sowie von Protein-Ligand-Komplexen – basierend auf Röntgenkristallographie und Kernresonanzspektroskopie (NMR) – akkumuliert. Die enorm gesteigerte Leistungsfähigkeit der

Computer und der verwendeten Software ermöglicht es, geeignete Leitstrukturen unabhängig von ihrer momentanen Verfügbarkeit im Computer zu suchen. Derartige Methoden werden unter dem Oberbegriff **virtuelles Screening** zusammengefasst.

Die moderne Wirkstoffforschung ist ein Prozess, der Methoden beinhaltet zur Auffindung von Zielmolekülen (Target-Proteinen), zur Identifizierung von Wirkorten an Proteinen, zur Identifizierung von Leitstrukturen für Wirkstoffe bis hin zur Leitstrukturoptimierung in Bezug auf die biologische Wirkung sowie Transport- und Metabolisierung von Wirkstoffen (Abb. 3.1). Im Folgenden werden die wichtigsten Methoden der modernen Wirkstoffforschung vorgestellt und diskutiert.

3.2 Kombinatorische Methoden in der Wirkstoffforschung

3.2.1 Das Problem großer Zahlen

Das humane Genom besteht aus etwa 30.000 Genen; ein typisches bakterielles Genom enthält etwa 4000 Gene. Unter der Annahme, nur etwa 10% der Gene kodierten für medizinisch relevante Wirkorte für kleine Moleküle, kann die Gesamtzahl möglicher Zielmoleküle auf mehr als 10.000 geschätzt werden. Durch posttranslationale Modifikationen der Zielmoleküle kann diese Zahl noch wesentlich erhöht werden. Abhängig von den zugrunde liegenden Kriterien der Berechnung wird das Universum kleiner Moleküle mit Molekulargewichten < 1000 Da auf mindestens 10^{50} Moleküle geschätzt. Aus dieser gewaltigen Menge von theoretisch zugänglichen chemischen Strukturen diejenigen herauszufinden, die mit den geschätzten 10.000 relevanten Zielmolekülen in gewünschter Weise in Wechselwirkung treten, ist mehr als die Suche nach der Nadel im Heuhaufen.

Vom chemischen Standpunkt aus gesehen, können gegenwärtig etwa 10^5–10^6 Verbindungen unter Verwendung einer gemeinsamen Synthesestrategie synthetisiert werden. Eine solche Gruppe von Molekülen wird als **Substanzbibliothek** bezeichnet. Bezogen auf den oben abgeschätzten Umfang synthetisierbarer Verbindungen bedeutet dies, dass mindestens 10^9 Substanzbibliotheken, basierend auf unterschiedlichen Synthesestrategien, notwendig sind, um den zur Verfügung stehenden Raum kleiner Moleküle zu erfassen. Solange die Testung eines Wirkstoffs der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Wirkstoffsuche war, spielten solche Überlegungen keine Rolle. Mit der Einführung molekularer Testsysteme und – damit einhergehend – der Möglichkeit zur Automatisierung der Wirkstoffsuche, konnte der Substanzdurchsatz in der Testung um Größenordnungen erhöht werden. Daher mussten Methoden entwickelt werden, die in der Lage waren, den »Bedarf« an kleinen therapeutisch relevanten Molekülen zu decken.

In den letzten 15 Jahren entwickelten sich die Methoden der **kombinatorischen Chemie** zum festen Bestandteil in der Wirkstoffforschung. Der Gegenstand der kombinatorischen Chemie ist es, große Sammlungen von chemischen Strukturen (Bibliotheken) durch Kombination von mehreren chemischen Bausteinen zu synthetisieren. Ein Blick in die Natur genügt, um das enorme Potenzial kombinatorischer Ansätze deutlich zu machen: Ein Protein mit einer Länge von 100 Aminosäuren wird von 300 Basenpaaren kodiert. Da von den vier Nukleotiden jeweils drei eine der 20 natürlichen Aminosäuren kodieren, ergeben sich 4^{300} verschiedene DNA-Sequenzen, die sich wiederum in 20^{100} verschiedene Proteine der Länge 100 übersetzen lassen. Dieses Prinzip der Natur kann man sich zunutze machen, um riesige Substanzbibliotheken aufzubauen.

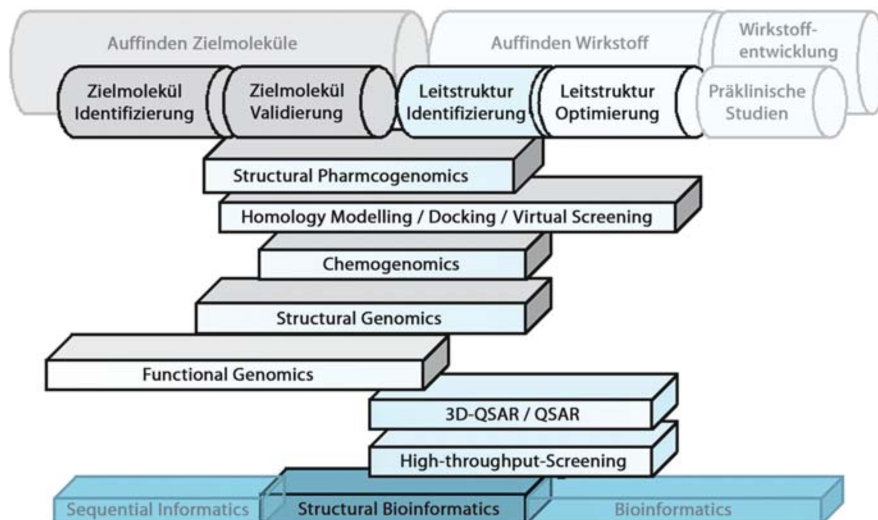


Abb. 3.1. Stadien der Wirkstoffentwicklung und deren Bearbeitungsgebiete

3.2.2 Aufbau von großen Peptidbibliotheken

Phagen-Display

Eine der effizientesten Methoden zum Aufbau riesiger kombinatorischer Peptidbibliotheken ist der Phagen-Display (Szardenings 2003; Turk u. Cantley 2003; Hoess 2001). Dabei wird die Information zufällig zusammengesetzter Peptide in Form willkürlicher DNA-Sequenzen an einer bestimmten Position der DNA des Expressionssystems eingeführt. Als Expressionssystem hat sich der Bakteriophage M13 bewährt. Dieses Virus ist in der Lage, *E. coli* zu infizieren, ohne den Wirtsorganismus zu zerstören. Die Virushülle formt ein Stäbchen von etwa 1 µm Länge. Das Haupthüllprotein gp8 ist in 2700 Kopien pro Virus vorhanden. An einem Ende des Stäbchens befinden sich jeweils fünf Kopien der Hüllproteine gp3 und gp6. Das andere Ende wird durch jeweils fünf Kopien der Hüllproteine gp7 und gp9 gebildet (Abb. 3.2a).

Alle diese Hüllproteine sind geeignet, fusionierte Sequenzen aufzunehmen und an der Virusoberfläche zu präsentieren. Allerdings ist dabei zu beachten, dass die

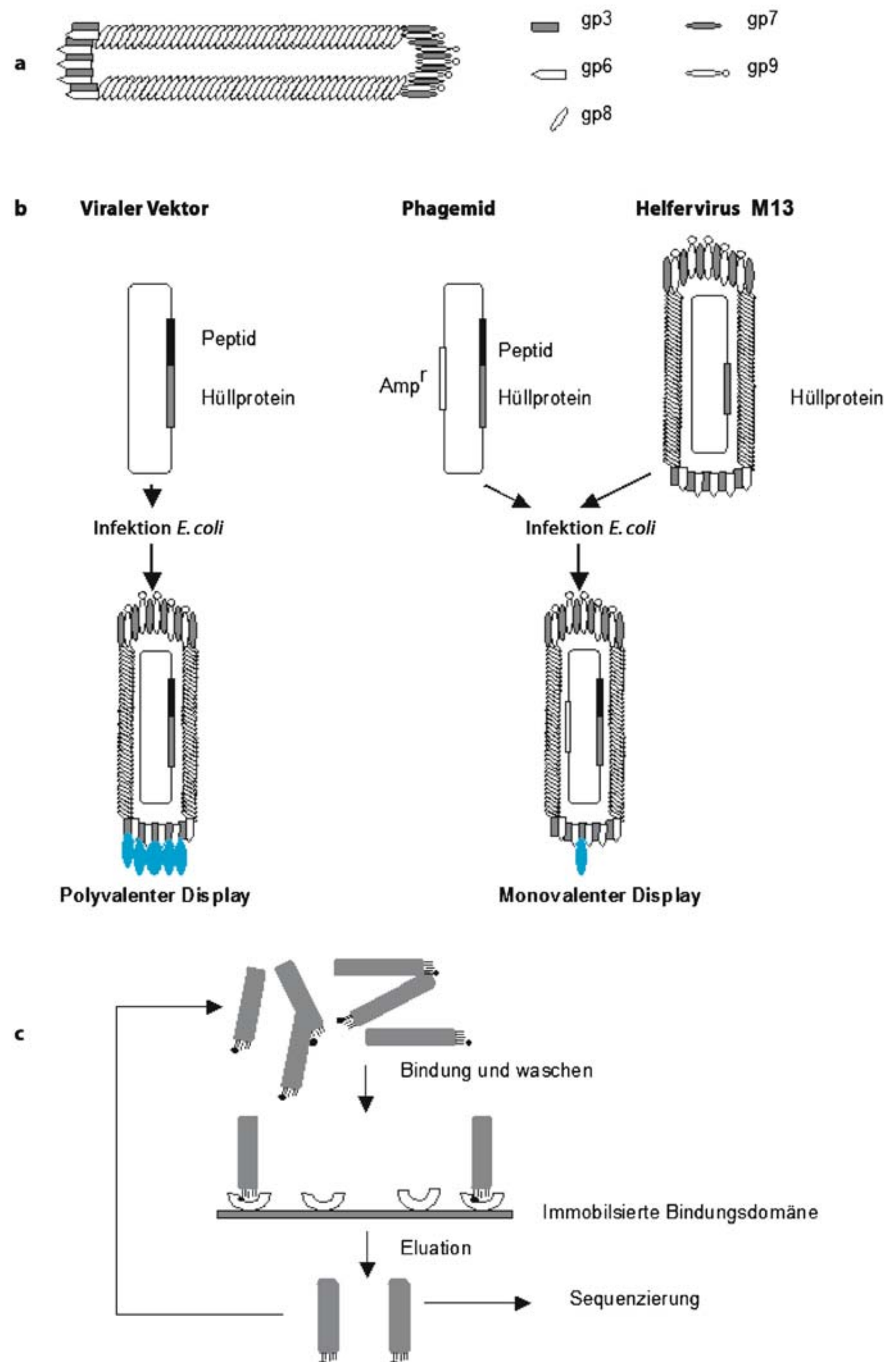


Abb. 3.2. Phagen-Display – Prinzip. **a** Aufbau des M13-Phagen. **b** Polyvalenter Phagen-Display (*links*): Nach direkter Infektion von *E. coli* enthält das entstehende M13-Virus in allen Kopien des entsprechenden Hüllproteins die neue Peptidsequenz (*blau*); monovalenter Phagen-Display (*rechts*): Nach Einbringen des viralen Vektors in *E. coli* unter Verwendung eines Helfervirus wird nur eine Kopie des neuen Peptids an der Oberfläche des Phagen präsentiert. **c** Anreicherung der an ein Zielmolekül bindenden Phagen durch wiederholte Infektion

Positionen, an denen die Hüllproteine fusioniert werden, verschieden sein können. So zeigte sich, dass gp3 und gp6 nur C-terminal fusionieren, gp7, gp8 und gp9 hingegen N-terminale Fusionen tolerieren. Um Peptidbibliotheken zu erhalten, werden randomisierte Oligonukleotide in den viralen Vektor eingeführt. Die Infektion der *E.-coli*-Bakterien mit dem viralen Vektor führt im Ergebnis zur Freisetzung von Bakteriophagen, die mehrere Kopien des Peptids an der Oberfläche präsentieren (polyvalenter Display, ◘ Abb. 3.2, links). Bei der zweiten gebräuchlichen Methode werden *E. coli* zuerst mit der Phagenvektor-DNA (**Phagemid**) infiziert. Die so vorbereiteten Zellen werden danach mit dem nichtveränderten M13-Helfervirus infiziert. Die auf diese Weise erhaltenen Viren tragen meist nur eine Kopie des Peptids an der Virusoberfläche (monovalenter Display, ◘ Abb. 3.2b, rechts).

Nachdem die fusionierten Peptid- oder Proteinsequenzen in definierter Weise an der Oberfläche des Hüllproteins präsentiert sind, können sie auf ihre Bindungsfähigkeit an ein immobilisiertes Zielmolekül untersucht werden. Die an das Zielmolekül bindenden Bakteriophagen werden durch erneute Infektion in *E. coli* über mehrere Zyklen hinweg angereichert und schließlich sequenziert, um die Sequenz des bindenden Peptids oder Proteins aufzuklären (◘ Abb. 3.2c). In vielen Fällen ist es möglich, ausgehend von der Sequenz der affinitätsselektierten Peptide, Proteine zu identifizieren, die als Wechselwirkungspartner des Zielproteins in Frage kommen.

Mithilfe dieser Technologie ist es gelungen, Peptidbibliotheken aus mehreren Millionen Peptiden zu erzeugen und ihre Bindung an ein Zielmolekül zu untersuchen (Nixon 2002; Adda et al. 2002; Sidhu et al. 2003). Ein besonderer Vorteil der Methode besteht darin, dass die erzeugten Bibliotheken eine sehr hohe Variabilität in den Aminosäuresequenzen aufweisen. Zielmoleküle können neben Proteinen auch Zellen oder Gewebe sein.

Synthetische Peptidbibliotheken

Mit der Entwicklung der **Festphasensynthese** durch Merrifield Anfang der 1960-er Jahre wurde die methodische Grundlage geschaffen, durch Parallelsynthese kombinatorische Peptidbibliotheken zu erzeugen. Die Merrifield-Synthese benutzt einen polymeren Träger, der eine funktionelle Gruppe, meist Chlormethylen ($Cl–CH_2–$), trägt. Diese Gruppe wird mit der durch *t*-Butoxycarbonyl (Boc) N-terminal geschützten Aminosäure umgesetzt. Nach Abspaltung der Schutzgruppe mittels HCl/Essigsäure und nachfolgender Aktivierung der freien Aminogruppe durch Dicyclocarbodiimid kann eine weitere N-terminal geschützte Aminosäure angekoppelt werden. Das fertige Peptid ist unter stark sauren Bedingungen (HBr/CF_3COOH) leicht vom Träger zu trennen. Die Vorteile der Festphasensynthese nach Merrifield bestehen in der sehr einfachen Handhabung, den durch hohen Überschuss der Reagenzien bewirkten hohen Ausbeuten sowie der einfachen Reinigung der kovalent an den Träger gekoppelten Reaktionsprodukte durch Waschen. Die einfache Handhabung ermöglicht einen hohen Grad der Automatisierung und Parallelisierung der Peptidsynthese, die es erlaubt, große Bibliotheken von mehreren tausend Peptiden in kurzer Zeit herzustellen.

Neben der **Multipin-Synthese**, bei der die Peptide simultan an polymeren Ankern synthetisiert werden, hat sich auch die Spot-Technik bewährt (Frank 1992, 2002; Reinecke et al. 2001; Toepert et al. 2003). Bei dieser Methode werden Ankermoleküle (Linker) an definierte Positionen (Spots) auf ebene Zellulosemembranen gekoppelt. Die Peptide werden dann mittels der Fluorenyl-9-methyloxycarbonyl-(Fmoc)-Synthesestrategie an dem Anker synthetisiert. Ein besonderer Vorteil synthetischer Peptidbibliotheken besteht darin, dass sie auch Peptide mit phosphorylierten Aminosäuren, D-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren enthalten können, die im Phagen-Display nicht zugänglich sind.

3.2.3 Substanzbibliotheken nichtpeptidischer organischer Verbindungen

Automatisierte Synthesetechniken

Im letzten Jahrzehnt wurden große Anstrengungen unternommen, die der Merrifield-Synthese zugrunde liegenden Ideen auf die Synthese von Bibliotheken anderer organischer Verbindungen anzuwenden (Geysen et al. 2003; Ramström u. Lehn 2002; Kappe 2002; Otto et al. 2002). Ähnlich wie bei der Merrifield-Synthese besteht der Vorteil der organischen Festphasensynthese in der leichten Reinigung und dem einfachen Austausch von Reagenzien, welche die Aufeinanderfolge mehrerer chemischer Reaktionen gestatten. Im Vergleich zur Merrifield-Synthese, bei der nur drei Grundreaktionen (Kopplung, Abspaltung der Schutzgruppe und Abspaltung des Reaktionsprodukts) stattfinden, ist die Palette der gewünschten Reaktionen bei der Festphasensynthese anderer organischer Verbindungen erheblich komplexer und stellt an die Analytik der Reaktionsprodukte hohe Anforderungen. Sehr breit eingesetzte Trägermaterialien sind mit Polyethylenglykol beladene Polystyrole und poröse Polystyrolharze. Die kombinatorischen Bibliotheken werden im Allgemeinen nach der **Split-and-mix-Technik** aufgebaut (s. unten).

Split-and-mix-Technik

Bei dieser Methode (◘ Abb. 3.3) werden in mehrere Reaktionsgefäße mit jeweils einem unterschiedlichen Reagenz die etwa gleiche Anzahl polymerer Polystyrolharzkugeln verteilt. Nach Kopplung des jeweiligen Reagenz an den Träger werden die gekoppelten Reaktionsprodukte in einem Gefäß gesammelt und erneut auf weitere Reakti-

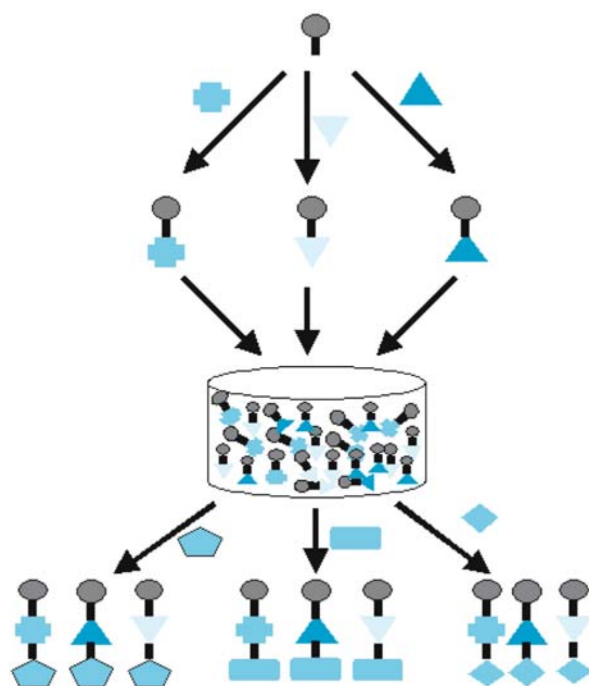


Abb. 3.3. Split-and-mix-Technik der organischen Parallelsynthese. Das Basisfragment wird zunächst an den Träger gekoppelt und anschließend auf mehrere Reaktionsgefäße verteilt, in denen jeweils unterschiedliche Umsetzungen stattfinden. Nach erneutem Mischen und Aufteilen der entstandenen Reaktionsprodukte können weitere Umsetzungen vorgenommen werden. *Graue Ovale*: Träger; *blaue Symbole*: verschiedene Reagenzien

onsgefäße verteilt, in denen wiederum jeweils ein Reagenz mit der Mischung verschiedener am Träger gekoppelter Reaktionsprodukte umgesetzt wird. Die Testung kann dann entweder mit dem trägergebundenem Molekül erfolgen oder nach Abspaltung des Trägers.

Herkömmliche Harzkügelchen besitzen einen Durchmesser von 1–2 mm. Mit einem derartigen Volumen lassen sich die für die Testung notwendigen Konzentrationen von etwa 50 nM pro Substanz nicht erreichen. Mit der Entwicklung von Harzkügelchen mit einem Durchmesser von 500 µm war es möglich, die Technik der einzelmolekülgekoppelten Festphasensynthese mit genügend hoher Ausbeute in der automatisierten Parallelsynthese einzusetzen.

Tarnkappenpolymere

Es bleibt aber das generelle Problem, dass einige gewünschte Reaktionen nicht von der klassischen organischen Synthese in der flüssigen Phase auf die Bedingungen der Festphasensynthese überführt werden können. Deshalb wurde die Entwicklung von löslichen Polymeren vorangetrieben, welche die Vorteile der Festphasen- und Flüssigphasenchemie miteinander verbinden. Lösliche Polymere als Träger haben den Vorteil, dass sie die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur Festphase erhöhen und die Analytik der Syntheseprodukte erheblich vereinfachen. Diese auch Tarnkappenpolymere (Reed u. Janda 2000; Boyle u. Janda 2002) genannten Verbindungen basieren häufig auf einem zentralen Cyclotriphosphazinmolekül (Abb. 3.4), an das mehrere Triphenylphosphingruppen konjugiert sind. Dieses Molekül ist in der ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie transparent (daher »Tarnkappenpolymer«) und erlaubt eine simple Analytik des gekoppelten Reaktionsprodukts. Ein Hauptproblem dieser Technik besteht in der Auftrennung der gekoppelten Substanzen.

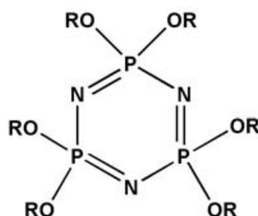
Kopplung an ebene polymere Träger

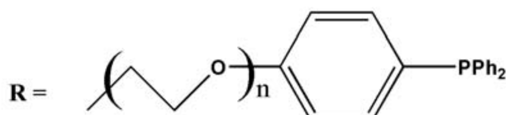
Eine weitere gebräuchliche Methode zur Synthese von kombinatorischen Bibliotheken verwendet die Kopplung an ebene polymere Träger. Ähnlich wie bei der Spot-Synthese von Peptidbibliotheken werden Ankermoleküle an definierte Stellen eines ebenen polymeren Trägers gekoppelt. Im nächsten Schritt wird ein Startmolekül an diesen Anker gekoppelt. Dieses Molekül wird mittels Kombinationen verschiedener chemischer Reaktionen schrittweise variiert. Die Methode ermöglicht eine effektive Parallelsynthese. Außerdem ist eine Auftrennung der Substanzbibliothek nicht notwendig, da sich jede Substanz an einer definierten Position auf dem polymeren Träger befindet.

Fokussierte Bibliotheken

Die kombinatorische Chemie erlaubt es, umfangreiche Bibliotheken von Peptiden und kleinen organischen Molekülen zur Testung auf ihre biologische Wirksamkeit bereitzustellen. Jedoch hat sich gezeigt, dass der enorme Anstieg an getesteten Verbindungen nicht in gleichem Maße zu neuen biologisch aktiven Leitstrukturen geführt hat. Nicht jede Verbindung ist biologisch aktiv. Wie kann man aber die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Substanzbibliotheken Leitstrukturen enthalten? Ein Ansatz geht davon aus, dass eine Leitstruktur nur dann erfolgreich sein kann, wenn sie in der Lage ist, ihren Wirkort zu erreichen. Der Weg zum Wirkort wird durch drei Faktoren kontrolliert:

Abb. 3.4. Chemischer Aufbau von Tarnkappenpolymeren





- Permeation,
- Adsorption und
- Metabolisierung.

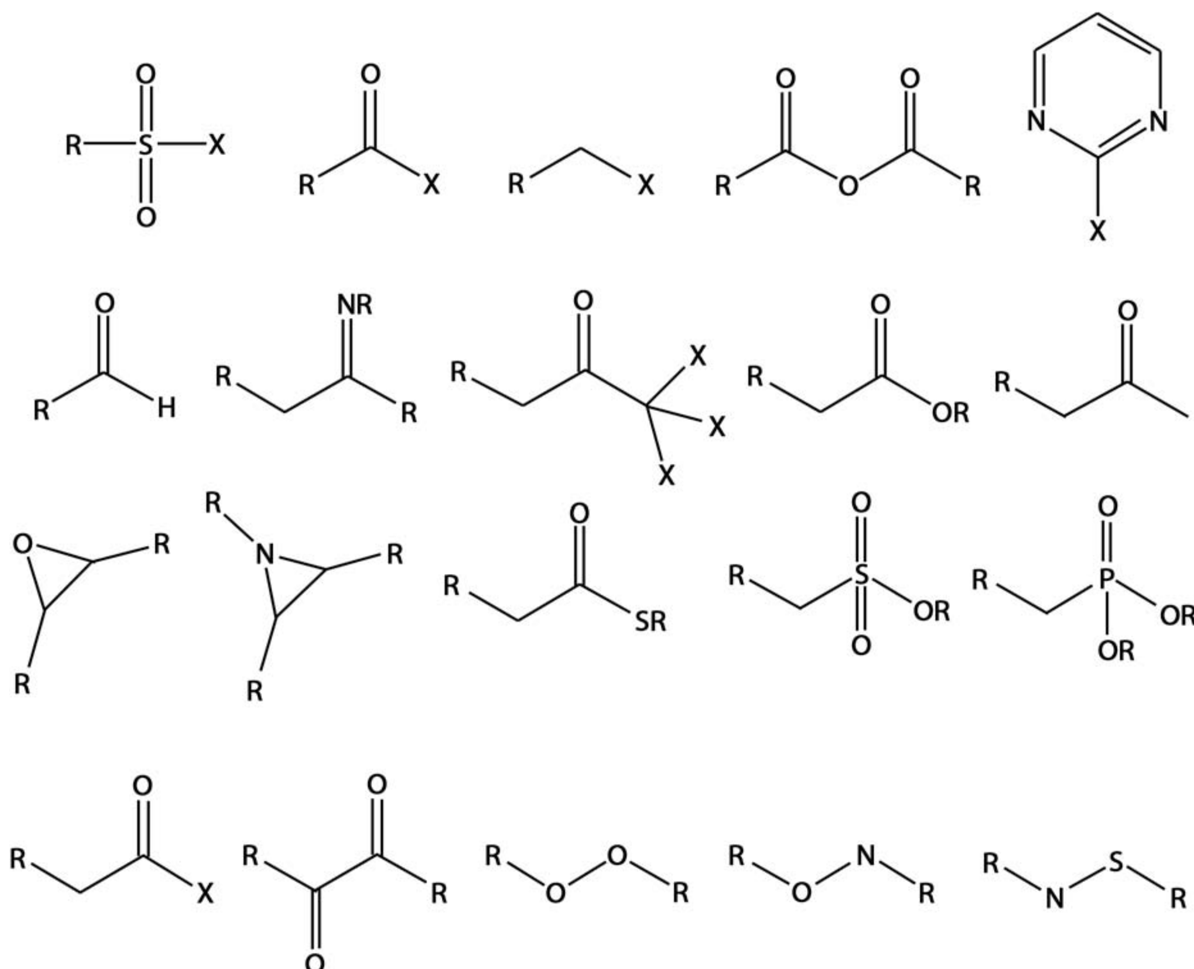
Moleküle mit guten Permeations- und Adsorptionseigenschaften müssen vier Kriterien erfüllen, um bioaktiv zu sein (Lipinski et al. 1997, 2001). Diese werden auch als *rule of five* (◘ Übersicht) bezeichnet, so genannt, weil in jedem Kriterium die Zahl Fünf oder ein Vielfaches davon vorkommt .

Kriterien für Bioaktivität (*rule of five*)

- ein Molekulargewicht < 500 Da
- nicht mehr als fünf Wasserstoffbrückendonatoren im Molekül (Summe der OH- und NH-Gruppen)
- nicht mehr als zehn Wasserstoffbrückenakzeptoren im Molekül (Summe der N- und O-Atome)
- einen Logarithmus des Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten logP < 5 (als Maß für die Lipophilie)

Die Analyse des *World Drug Index* (WDI) ergab, dass ca. 85% der dort aufgeführten bioaktiven Moleküle diesen Kriterien gehorchen. Werden diese Regeln zur Beurteilung kombinatorischer Bibliotheken benutzt, findet man, dass eine Vielzahl der Substanzbibliotheken – bedingt durch die verwendeten Syntheseverfahren – tendenziell zu hydrophobe Substanzen enthalten. Es zeigte sich aber auch, dass die Anwendung dieser Regeln noch nicht ausreicht, um die Präsenz von Leitstrukturen in Substanzbibliotheken zu erhöhen. Außerdem wurde festgestellt, dass einige Klassen von oral aktiven Wirkstoffen, z. B. Antibiotika, Vitamine und Herzglykoside, diese Regeln verletzen. Ein weiterer Aspekt ergibt sich aus der Beobachtung, dass Testsubstanzen mit reaktiven Gruppen besonders häufig zu **falsch positiven** Testergebnissen führen. Meist handelt es sich dabei um alkylierende oder acylierende Agenzien, die eine kovalente Bindung mit dem Zielmolekül eingehen. Dies führt dann in einem Kompetitionsassay zu falsch positiven Resultaten. Die wichtigsten reaktiven Gruppen sind in ◘ Abb. 3.5 zusammengefasst.

◘ **Abb. 3.5.** Reaktive Substrukturen, deren Vorhandensein in Testsubstanzen zu vermeiden ist. *X:* F, Cl, Br, J, Tosyl-, Mesyl- etc.; *R:* Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl- etc.



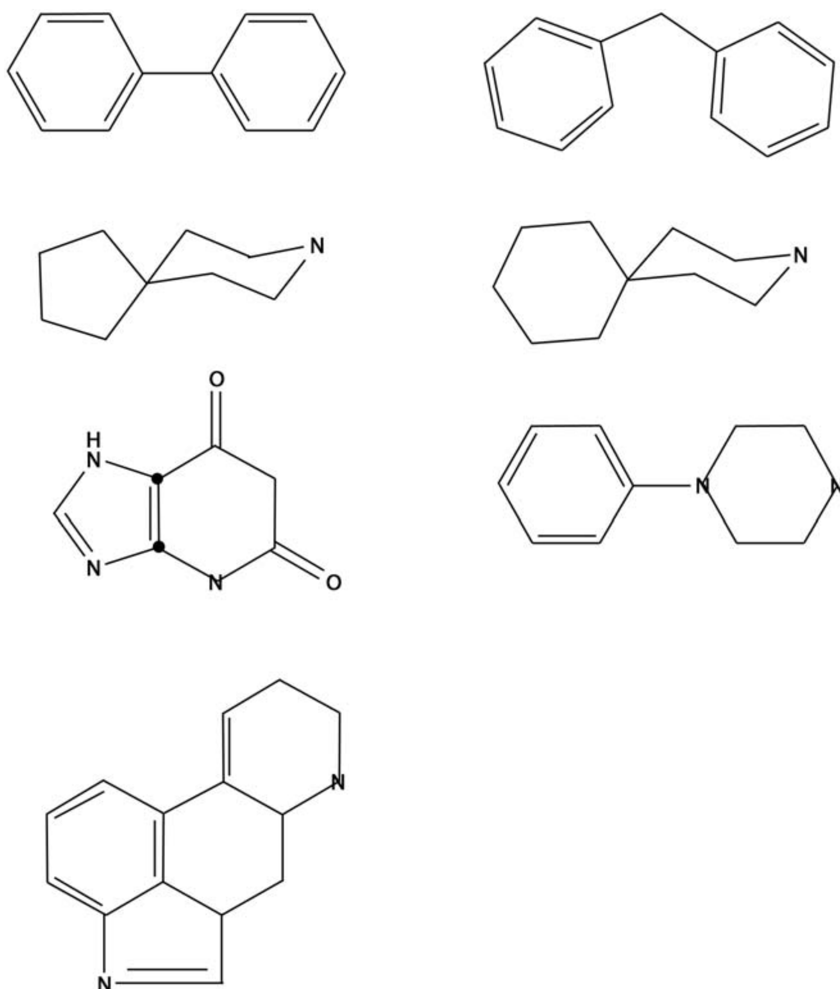


Abb. 3.6. Privilegierte Substrukturen, die besonders häufig in GPCR-bindenden Liganden vorkommen

Um den Strukturraum der chemischen Bausteine weiter einzugrenzen, besteht eine erfolgversprechende Strategie auch in der Verwendung von Verbindungen, die eine Ähnlichkeit mit bereits bekannten Leitstrukturen oder Naturstoffen besitzen und als biologisch validierte Startpunkte angesehen werden können (Breinbauer et al. 2002; Stahl et al. 2002). Ein Ansatz geht dabei davon aus, dass bekannte Wirkstoffe, die an Zielmoleküle ähnlicher Raumstruktur binden, Grundlage einer fokussierten Bibliothek sein können. So weisen die Liganden G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (GPCR) der Familie 1 (rhodopsinähnlich) eine erstaunliche Häufung bestimmter Substrukturen auf (Abb. 3.6; Klabunde u. Hessler 2002). Derartige chemische Substrukturen werden – bezogen auf die interessierende Gruppe von Zielproteinen – als **privilegierte Substrukturen** bezeichnet.

3.3 In-vitro-Testmethoden bei der Wirkstoffsuche

Das Hauptziel des Screening ist die Identifikation von chemisch interessanten Leitstrukturen für die Wirkstoffentwicklung. Mit dem zunehmenden Einsatz kombinatorischer Substanzbibliotheken wuchs die Notwendigkeit, Methoden zu entwickeln, die es gestatten, derartige Bibliotheken hinsichtlich ihrer biologischen Wirksamkeit zu testen. Diese HTS-Systeme stellen an die Entwickler hohe Anforderungen hinsichtlich der Automatisierung, Miniaturisierung und v. a. der Standardisierung bezüglich des Signal-Rausch-Verhaltens. Im Folgenden werden einige der wesentlichen Techniken beschrieben, die diesen Anforderungen weitgehend entsprechen.

Eine Vielzahl von Faktoren müssen beim Aufbau leistungsfähiger Screening-Assays berücksichtigt werden. Dabei sind die Eigenschaften des Zielmoleküls von entscheidender Bedeutung. Generell können Screening-Methoden eingeteilt werden in

- funktionelle, zellbasierte Ansätze oder
- biochemische Ansätze.

Funktionelle, zellbasierte Screening-Ansätze werden häufig für die Suche nach Agonisten oder Antagonisten von Rezeptoren eingesetzt. Ein reiner Rezeptorbindungstest, bei dem die Testsubstanz mit dem natürlichen Liganden konkurriert, könnte nicht zwischen Agonist und Ant-

agonist unterscheiden. Die Anwendung eines funktionellen Assays erfordert keine Konkurrenz um eine Bindungsstelle und erlaubt auch die Untersuchung inverser Agonisten. Ähnliches gilt für Untersuchungen an Ionenkanälen, insbesondere wenn Modulatoren für den aktiven Zustand gesucht werden.

Das **biochemische Screening** kann signifikante Vorteile gegenüber zellbasierten Ansätzen haben, insbesondere für intrazelluläre Zielmoleküle. Ein gut optimierter biochemischer Test weist i.Allg. weniger Datenstreuung auf als zellbasierte Ansätze. Deshalb werden damit umso mehr unterschiedliche chemische Strukturgerüste als Testtreffer beobachtet, je höher die Konzentration der getesteten Verbindungen ist. Biochemische Ansätze haben den Vorteil, dass sie auch bei höheren Konzentrationen durchgeführt werden können. Sie bieten damit eine Chance für die Aufdeckung neuer chemischer Klassen, für die zunächst nur niederaffine Liganden identifiziert werden können.

Allgemein werden Screening-Tests (Tab. 3.1) nach der Art ihres Aufbaus unterteilt in
- Separierungstests und
- homogene Tests.

3.3.1 Separierungstests

Bei Separierungstests wird das Reaktionsprodukt nach seiner Trennung vom Ausgangsmaterial detektiert. Testfehler, die von der Anwesenheit der zu untersuchenden Verbindung herrühren, werden hier vermieden, da sie zum Zeitpunkt des Nachweises bereits vom Reaktionsprodukt abgetrennt ist. Dieser Testtyp hat ein größeres Signalfenster als die homogenen Tests, da das Reaktionsprodukt die einzige Signalquelle im Test ist.

In die Gruppe der Separierungstests gehören
- ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*),
- Filterbindungstests,
- Präzipitationstests.

Tab. 3.1. Biologische Testmethoden

Screening-Test	Prinzip	Anwendungen
Separierungstests		
ELISA	Reaktionsprodukte werden mittels eines spezifischen Antikörpers für das Reaktionsprodukt auf einer Platte eingefangen; in ähnlichen Ansätzen werden biotinylierte Substratmoleküle verwendet, die auf einer Streptavidin-überzogenen Platte gebunden werden	Für die meisten Zielmoleküle
Filterbindungstest	Radioaktive Markierung wird von einem Substrat (z. B. γ^{32}P-ATP) auf ein geladenes Peptid übertragen, das an einen Filter mit entgegengesetzter Ladung gebunden ist	Kinase-Polymerase-Assay
Präzipitationstest	Ein radioaktiv markiertes Substrat wird nach erfolgter Reaktion ausgefällt und dann an Glasfasern eingefangen	Kinase-, Polymerase-, Rezeptorbindungs- und GTP-Austausch-(GPCR)-Assays
Homogene Tests		
FRET	Emissionsenergie eines Donator-Fluorophors, durch die Energie mit einer bestimmten Wellenlänge angeregt, wird von einem Akzeptormolekül eingefangen; die Effizienz hängt ab vom Abstand zwischen Fluorophor und Akzeptor	Protease-Kinase- und Phosphatase-Assays; intermolekulare Protein-Peptid-Wechselwirkungen
BRET	Abstandsabhängige Registrierung des Energietransfers zwischen zwei optischen Proben durch zwei unterschiedliche Filter (z. B. blau, gelb) mittels sensitiver Luminometer	Wechselwirkungen zwischen Paaren von zellulären Proteinen
ALPHA Screen	Partner an Donator- und Akzeptorperlen gekoppelt; Anregung der Donatorperlen bei 370 nm, die Singulettsauerstoff generieren; dieser diffundiert zur Akzeptorperle und emittiert abstandsabhängig dort bei 520–620 nm	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) und Kinasetests
SPA/Flashplate	Abstandsabhängiger Nachweis eines Radioisotops zu einem in einer Perle oder Platte eingehüllten festen Szintillator	Kinase-, Ligandenbindungs- und Helikase-Assays
Fluoreszenz-polarisation	Bindung an einem Partner mit größerem Molekulargewicht wird nachgewiesen, indem die verringerte Bewegung bzw. Drehung eines größeren Produkts durch dadurch beeinflusste Emittierung polarisierten Lichtes erfasst wird	Tyrosinkinase- und Protease-Analysen; Rezeptor-Ligand-, Protein-Peptid-, DNA-Protein-Wechselwirkungen
HTRF/LANCE	Zeitaufgelöster fluoreszierender Donator (Lanthanoid); Akzeptor markiert mit Allophycocyanin	Kinase-, Polymerase- und Helikase-Assays

FRET Fluoreszenzresonanzenergietransfer, *BRET* Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer, *SPA Scintillation Proximity Assay*, *HTRF homogeneous time-resolved fluorescence*

Beim **ELISA**-Test werden die Reaktionsprodukte mittels eines spezifischen Antikörpers für das Reaktionsprodukt auf einer Platte gebunden. In ähnlichen Ansätzen werden biotinylierte Substratmoleküle verwendet, die auf einer streptavidinüberzogenen Platte nach Abschluss des Tests gebunden werden. Diese Methode wird bei vielen biochemischen Screening-Systemen angewendet. In einem **Filterbindungstest** wird eine radioaktive Markierung von einem Substrat (z. B. γ^{32}P-ATP) auf ein geladenes Peptid übertragen, das an einen Filter mit entgegengesetzter Ladung gebunden ist. In **Präzipitationstests** werden radioaktiv markierte Substrate nach erfolgter Reaktion ausgefällt und dann an Glasfasern gebunden. Übliche Anwendungen beider Methoden sind Kinase-, Polymerase- und Rezeptorbindungs sowie GTP-Austausch-Assays (bei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren).

3.3.2 Homogene Tests

Bei homogenen Untersuchungen erfordert die Detektion des Signals keinen vorherigen Separierungsschritt. Sie erfordern weniger Zusätze oder Reagenz-Transferschritte und sind deshalb für Automatisierungen und Miniaturisierungen besonders geeignet. Die relative Einfachheit homogener Tests kann zur Reduzierung der Datenstreuung beitragen, und es gibt weniger Möglichkeiten zur Fehlerakkumulation bei den Messungen.

Die meisten homogenen Tests basieren auf der Erfassung von räumlicher Nachbarschaft. Der **Fluoreszenzresonanzenergietransfer** (**FRET**) ist ein häufig verwendetes Verfahren biochemischer und zellbasierter Tests.

Bei FRET wird ein fluoreszierendes Molekül durch eine bestimmte Wellenlänge angeregt und strahlt Fluoreszenzlicht ab. Ein Akzeptormolekül absorbiert die Energie des emittierten Fluoreszenzlichts. Die Effizienz dieser Absorption ist abhängig vom Abstand zwischen Donator und Akzeptor. Ein einfaches Beispiel ist ein Proteasetest, bei dem die Donator- und Akzeptorgruppen an den Enden desselben Peptids angebracht wurden. Die Spaltung des Peptids durch die Protease vergrößert den Abstand zwischen Donator und Akzeptor. Dadurch wird der FRET-Effekt unterbrochen, und das Signal des Fluorophor-Donators verstärkt sich. Neben Protease- sind auch Kinase- und Phosphatase-Assays übliche Anwendungen dieser Methode.

Mit FRET kann eine Auflösung in der Größenordnung von 1–10 nm Abstand in Molekülen erreicht werden, die mit herkömmlichen lichtmikroskopischen Methoden nicht erzielt wird. FRET eignet sich besonders für Untersuchungen von intermolekularen Wechselwirkungen zwischen zwei Proteinen, aber auch für die Detektion der enzymatischen Aktivität sowie von Änderungen der DNA- und RNA-Konformation. Auch intramolekulare Wechselwirkungen wie intrazellulare Veränderungen nach der ligandeninduzierten Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren sind mittels FRET zu beobachten (Lohse et al. 2003).

Ein ähnliches biophysikalisches Verfahren, bei dem die Daten durch zwei unterschiedliche Filter (z. B. blau, gelb) mittels sensitiver Luminometer gesammelt werden, ist der **Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer (BRET**, *bioluminescence resonance energy transfer*). BRET ist eine Form des strahlungsfreien Energietransfers, der auftreten kann, wenn zwei zueinander passende optische Sonden (z. B. *Renilla*-Luziferase und gelbes Fluoreszenzprotein) durch Fusion in molekulare Nähe gebracht werden. BRET eignet sich damit ebenfalls als Sensor für Wechselwirkungen zwischen Paaren von zellulären Proteinen.

Das gleiche Grundprinzip der Untersuchung von Nachbarschaftsabständen nutzen auch andere Methoden. Beim nichtradioaktiven *amplified luminescent proximity homogeneous assay* (**ALPHA Screen**) werden zu untersuchende Partner an spezielle Donator- und Akzeptorträger gekoppelt. Die Methode basiert auf der Anregung der Donatorträger durch einen Laserstrahl, der Sauerstoff in angeregten Singulettsauerstoff umwandelt. Dieser diffundiert zum Akzeptorträger. Dort findet die Reaktion mit einem Thioxenderivat statt, die eine Chemolumineszenz hervorruft und ein Fluorophor im Akzeptorträger bei 520–620 nm anregt (Farbreaktion). Wegen der hohen Konzentration an Photosensitizer-Gruppen im Donatorträger produziert dieser bis zu 60.000 Singulettsauerstoffmoleküle pro Sekunde. Das erlaubt eine Signalverstärkung und starke Miniaturisierung des Tests, ohne die Konzentration zu erhöhen. Bevorzugte Anwendungen liegen bei Untersuchungen von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) und Kinasetests.

In **Fluoreszenzpolarisationstests** wird planar polarisiertes Licht verwendet, um ein Fluorophor anzuregen und die emittierten Polarisationswerte und damit den Bewegungsgrad zu messen. Eine Bindung zweier Partner, die ein Produkt höherer Masse hat, wird nachgewiesen, indem die verringerte Bewegung bzw. Drehung eines größeren Moleküls durch die veränderte Emission des polarisierten Lichts erfasst wird. Große Moleküle rotieren weniger während der Anregung und haben deshalb hohe Polarisationswerte. Kleine (ungebundene) Moleküle rotieren schnell während des angeregten Zustands und liefern in der Emission geringere Polarisationswerte.

Solche Tests werden bei Tyrosinkinase- und Proteaseanalysen sowie bei Rezeptor-Ligand-, Protein- und Peptidanalysen sowie Analysen von DNA-Protein-Wechselwirkungen und kompetitiven Immunoassays eingesetzt. Neben dem Vorteil, dass kein radioaktiver Abfall entsteht, erlauben die Tests auch Realzeitmessungen (Kinetiktests), und sie sind unempfindlich gegen Konzentrationsvariationen.

3.3.3 Strukturbasierte Bindungstests

Die Kenntnis der dreidimensionalen Struktur von Zielproteinen ermöglicht einen Startpunkt für strukturbasierte Ansätze der Arzneimittelentwicklung, indem – ausgehend vom Zielprotein – die Topographie für die komplementären Oberflächen und Eigenschaften eines Liganden definiert werden kann. Die Information wird bei der Synthese neuer Verbindungen mit optimierter Wechselwirkung zum Zielprotein berücksichtigt und resultiert in verbesserter Aktivität und Selektivität. Tatsächlich gibt es inzwischen verschiedene Arzneimittel auf dem Markt, die mit diesem Ansatz gefunden wurden. Die bekanntesten sind Wirkstoffe gegen HIV (*human immune deficency virus*) wie Amprenavir und Nelfinavir, die unter Verwendung der Kristallstruktur der HIV-Protease entwickelt wurden. Die HIV-Protease wurde zuerst in der HIV-Genomsequenz durch das Asp–Thr/Ser–Gly-Sequenzmotiv des aktiven Zentrums identifiziert. Dies wurde durch homologe Modellierungen der dreidimensionalen Struktur des Dimers möglich, unter Verwendung der Strukturen von Aspartatproteasen wie Pepsin und Renin. Die Sequenzhomologie zu Renin wies auf einen möglichen Ansatz zur Entwicklung eines nützlichen Inhibitors hin.

Auch die Entwicklung des Grippewirkstoffs Zanamivir basierte auf extensiven Homologiemodellierungen unter Verwendung der Kristallstruktur der Neuramidase. Auch Resistenzprobleme des ersten Proteinkinase-Wirkstoffs Imatinib (Gleevec) wurden durch rationales Ligandendesign, basierend auf der Kristallstruktur der Kinasedomäne c-ABL, gelöst.

3.3.4 Kristall- und NMR-Struktur-Screening

Bei strukturbasierenden Bindungstests wie Kristall- und NMR-Struktur-Screening zur Auffindung von Leitstrukturen für Liganden werden Merkmale von Zufalls-Screening und rationalem strukturbasierendem Design kombiniert. Zwei Techniken, die **Röntgenkristallstrukturanalyse** und die **NMR-Spektroskopie**, werden derzeit für die Aufklärung von Proteinstrukturen bis zur atomarem Auflösung eingesetzt. Während mit Kristallographie globuläre Makromoleküle und deren Komplexe ohne Größenlimitationen untersucht werden können, sofern sie kristallisierbar sind, haben NMR-Messungen den Vorteil, dass die Untersuchungen in konzentrierten Lösungen stattfinden; so können auch schwach bindende Liganden zu hochaffinen Leitstrukturen optimiert werden. Ferner können mit NMR dynamische Eigenschaften von Proteinen bzw. Proteindomänen untersucht werden. Die Größe der Makromoleküle ist jedoch auf ca. 30 kDa limitiert.

Nach sorgfältiger bioinformatischer Auswahl eines Proteinsequenzbereichs, der in der Lage ist, eine eigenständige Strukturfaltung einzunehmen, ist die Expression, Reinigung und Charakterisierung in ausreichender Menge und Form die zeitaufwändigste Prozedur für beide Verfahren. Deswegen wurden in vielen Labors Hochdurchsatzmethoden für parallele Expression und Reinigung entwickelt. Für NMR-Untersuchungen wird das Zielprotein außerdem mit stabilen Isotopen ^{15}N und/oder ^{13}C markiert. Die Bindung eines Liganden oder Makromoleküls verändert die elektronische Umgebung am Bindungsort und beeinflusst die chemische Verschiebung der magnetischen Kerne an dieser Stelle. Diese Veränderungen werden durch $^{15}N/^{1}H$- und/oder $^{13}C/^{1}H$-Korrelationsspektren beobachtet und benutzt, um anzuzeigen, ob eine Ligandenbindung stattfindet, und um Hinweise auf den Bindungsort am Zielprotein zu bekommen. Die Bindungsorte von Liganden können somit kartiert werden.

Diese Informationen über intermolekulare Wechselwirkungen mittels Kartierung der chemischen Verschiebung kann auch erhalten werden, wenn keine kompletten Zuordnungen der NMR-Signale vorhanden sind. Das erlaubt Bindungsuntersuchungen auch an größeren Strukturen bis zu etwa 150 kDa. Bei der als **SAR by NMR** (*structure/activity relationships by nuclear magnetic resonance*) bezeichneten Technik werden die Veränderungen chemischer Verschiebungen eingesetzt, um nach bindenden Liganden mit niedriger Affinität zu suchen. Im nächsten Schritt wird versucht, räumlich nahe beieinander liegende, schwach bindende, niedermolekulare Liganden durch einen synthetischen Linker zu verbinden, der die optimale räumliche Orientierung gewährleistet und damit die Affinität erhöht. Durch Zusammenfassung von zehn und mehr organischen Molekülen, die gleichzeitig getestet werden, ist das Screening mehrerer 10.000 niedermolekularer Substanzen möglich.

3.4 Computergestützte Methoden in der Wirkstoffforschung

3.4.1 Datenbankanalyse

In den vorstehenden Abschnitten wurden Methoden vorgestellt, die Ansätze zur Synthese umfangreicher Bibliotheken chemischer Verbindungen und Verfahren zu deren biologischer Charakterisierung beinhalten. Die breite Anwendung dieser Strategien wirft die Frage nach der effizienten Auswertung und Verarbeitung der dabei entstehenden Datenmengen auf. Moderne Unternehmen der pharmazeutischen Industrie verfügen über eigene Datenbanken, die oft mehrere Millionen Struktureinträge und biologische Daten enthalten. Zusätzlich stehen dem Wirkstoffforscher Informationen aus kommerziellen oder frei

verfügbaren Datenbanken zur Verfügung. Eine Zusammenstellung wichtiger gebräuchlicher Datenbanken findet sich in Tab. 3.2.

Ähnlichkeit und Diversität

Bei der Arbeit mit großen Datenbanken chemischer Verbindungen ist die Frage nach der Gruppierung der Strukturen hinsichtlich ihrer Ähnlichkeit bzw. Unterschiedlichkeit von großer praktischer Bedeutung. Das heißt, dass die Verbindungen in geeigneter Weise klassifiziert, Redundanzen beseitigt und die Daten in geeigneter Weise visualisiert werden müssen.

Um das Problem näher zu charakterisieren, stellen wir uns vor, die biologische Testung einer Substanzbibliothek habe zu einer Gruppe von aktiven Verbindungen geführt. Eine nahe liegende Fragestellung in dieser Situation ist, herauszufinden, ob es chemisch ähnliche Verbindungen innerhalb der Bibliothek gibt, die keinen Effekt zeigten. Die Antwort auf diese Frage könnte Informationen über die für die biologische Aktivität notwendigen Eigenschaften der Substanzen geben. Eine andere mögliche Fragestellung könnte darauf abzielen, aus anderen Substanzbibliotheken Strukturen zu extrahieren, die zu einer Leitstruktur Ähnlichkeiten aufweisen, um Verbindungen mit verbesserten biologischen Eigenschaften zu finden.

Die Frage nach der Diversität einer Substanzbibliothek ist von ebenso großem Interesse wie die nach der Ähnlichkeit von Wirkstoffen. Es ist leicht einzusehen, dass eine zu testende Substanzbibliothek den interessierenden Raum struktureller und physikochemischer Eigenschaften möglichst komplett umfassen, also hinsichtlich dieses Raumes eine optimale Anzahl diverser Moleküle enthalten sollte. Wie aber können Ähnlichkeit und Diversität untersucht werden, und was ist ein »interessierender» Raum von Eigenschaften?

Chemische Deskriptoren

Es kann vorausgesetzt werden, dass der interessierende Raum von Eigenschaften von den Eigenschaften des biologischen Zielmoleküls abhängt und in den meisten Fällen im Prozess der Wirkstoffsuche nicht oder nur unvollständig bekannt ist. Daher ist die gebräuchliche Strategie, zunächst möglichst viele molekulare und physikochemische Eigenschaften der Testverbindungen zu berechnen und sie in geeigneter Weise mit den gemessenen biologischen Daten zu verknüpfen, um die wichtigen, also die interessierenden Eigenschaften zu ermitteln. Zur Beschreibung der Eigenschaften chemischer Verbindungen werden chemische Deskriptoren benutzt, welche die molekulare Zusammensetzung von chemischen Substanzen und ihre Eigenschaften beschreiben:

- 2D-Deskriptoren,
- binäre Deskriptoren,
- 3D-Deskriptoren.

2D- und binäre Deskriptoren

Die Gruppe der 2D-Deskriptoren, oft auch als **molekulare Konnektivitätsindizes** oder **topologische Indizes** bezeich-

Tab. 3.2. Wichtige Substanzdatenbanken

Datenbank	Beschreibung	Adresse
Derwent World Drug Index (WDI)	Enthält chemische Strukturen, biologische Aktivitäten und Applikationsgebiet von markteingeführten Wirkstoffen, ca. 80.000 Einträge, kommerzielle Datenbank	*www.derwent.com*
Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC)	Enthält dreidimensionale Strukturmodelle, biochemische und physikochemische Eigenschaften von pharmazeutischen Substanzen aus dem *Drug Compendium* von Pergamon Press, ca. 8500 Einträge, kommerzielle Datenbank	*www.mdl.com*
MDL Drug Data Report (MDDR)	Enthält biologisch relevante Strukturen einschließlich der therapeutischen Wirkung und biologischen Aktivität, wertet Patentliteratur und Zeitschriften aus, ca. 130.000 Einträge (jährlicher Zuwachs etwa 10.000 Einträge), kommerzielle Datenbank	*www.mdl.com*
NCI Drug Database	Enthält 3D-Strukturen biologisch aktiver Substanzen, besonders aus dem Bereich der Krebsforschung, AIDS-Forschung usw., ca. 250.000 Einträge, frei verfügbar	*cactus.cit.nih.com*
ACD *Available Chemical Directory*	Enthält chemische Strukturen aus einer Vielzahl von Katalogen, keine biologischen Daten verfügbar, ca. 300.000 Einträge, kommerziell vertriebene Datenbank	*www.cambridgesoft.com* oder auch über *www.mdl.com*
ACD-SC *Screening Compound Directory*	Enthält Verbindungen für Hochdurchsatz-Assays, erlaubt Substruktursuchen und erleichtert die Zusammenstellung von Substanzbibliotheken für die Testung, enthält mehr als 500.000 Einträge	*www.cambridgesoft.com* oder auch über *www.mdl.com*
Merck Index	Sammlung biologisch aktiver Verbindungen, ca. 20.000 Einträge, kommerziell vertriebene Datenbank	*www.cambridgesoft.com*

net, beinhalten Informationen, die sich direkt aus der Topologie der zweidimensionalen Strukturformel ableiten lassen, wie z. B. die Anzahl der Atome und die Art ihrer Verknüpfung (Konnektivität) oder die Anzahl und Art der enthaltenen funktionellen Gruppen. Der Vorteil dieser Deskriptoren besteht in erster Linie darin, dass sie sich leicht und v. a. sehr schnell berechnen lassen. Die binären Deskriptoren hingegen beschreiben die An- oder Abwesenheit einer Eigenschaft. Ein sehr gebräuchlicher binärer Deskriptor ist der *fingerprint*. Dabei wird die Struktur in Form eines Vektors kodiert, der die An- oder Abwesenheit von vordefinierten Strukturfragmenten anzeigt. Als Maß für die Ähnlichkeit von *fingerprints* wird häufig der **Tanimoto-Koeffizient** verwendet:

$$\text{Tanimoto}(a,b) = \frac{N_{ab}}{N_a + N_b - N_{ab}}$$

N_{ab}: Anzahl der »1« bits, die in den *fingerprints* a und b gemeinsam vorkommen

N_a: Anzahl der »1« bits, die nur im *fingerprint* a vorkommen

N_b: Anzahl der »1« bits, die nur im *fingerprint* b vorkommen

Ein Nachteil der 2D- und binären Deskriptoren besteht darin, dass sie die Raumstruktur chemischer Verbindungen nicht direkt einbeziehen können.

3D-Deskriptoren

Deshalb werden auch 3D-Deskriptoren berechnet. Innerhalb dieser Gruppe werden strukturelle Eigenschaften zusammengefasst, die von der Raumstruktur der Moleküle abhängen. Solche Parameter sind z. B. das Van-der-Waals-Volumen oder die für Wasser verfügbare Oberfläche von Molekülen. Die Anwendung von 3D-Deskriptoren ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn die zugrunde liegende Konformation der biologisch aktiven Raumstruktur nahe kommt. Leider ist aber die biologisch aktive Konformation des Liganden häufig unbekannt.

Eigenschaftsdeskriptoren

Unter den Eigenschaftsdeskriptoren werden Parameter verstanden, die physikochemische oder elektronische Eigenschaften der Verbindungen beschreiben. Ein häufig benutzter Eigenschaftsdeskriptor ist der **Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizient** (logP), der die Hydrophobizität des Liganden beschreibt. Inzwischen sind mehrere Methoden zur Berechnung von logP verfügbar. Diese Methoden benutzen aus experimentellen Daten abgeleitete Fragmentkonstanten in Verbindung mit ebenfalls experimentell abgeleiteten Korrekturfaktoren für bestimmte Fragmentkombinationen, Nachbarschaftseffekte von Atomen und intramolekulare Wasserstoffbrücken.

Gebräuchliche Programme zur Berechnung von logP sind ClogP (*www.biobyte.com*) und MlogP, das in einer Reihe von Softwarepaketen wie ChemOffice (*www.cambridgesoft.com*) oder MOE (*www.chemcomp.com*) enthalten ist.

Zur Beschreibung der elektronischen Eigenschaften sind partielle Atomladungen, Ionisationspotenziale oder Elektronendichten gebräuchlich. Häufig werden auch einfache Eigenschaftsparameter wie z. B. das Molekulargewicht oder die Molrefraktion (Programm CMR, *www.biobyte.com*) zur Beschreibung der molekularen Eigenschaften von chemischen Verbindungen verwendet. Einige kommerzielle Programmpakete, innerhalb derer die Berechnung verschiedenster molekularer Deskriptoren ermöglicht wird, sind ChemOffice (*www.cambridgesoft.com*), MOE (*www.chemcomp.com*) und Sybyl (*www.tripos.com*).

Hauptkomponentenanalyse

Die Ähnlichkeit chemischer Verbindungen kann nur in Form der Ähnlichkeit eines Satzes molekularer Deskriptoren ausgedrückt werden. Welche davon tatsächlich in Bezug auf die biologische Fragestellung relevant sind, lässt sich von vornherein nicht ohne weiteres entscheiden. Daher werden im Normalfall zunächst möglichst viele solcher Deskriptoren berechnet, und anschließend wird versucht, die Dimensionalität des Ähnlichkeitsproblems chemischer Verbindungen zu reduzieren. Ein geeignetes Verfahren zur Datenkompression ist die Hauptkomponentenanalyse. Das Ziel dieses Verfahrens besteht in der Transformation der Datenmatrix in eine kleinere Matrix bestehend aus wenigen orthogonalen Variablen, die als Hauptkomponenten bezeichnet werden. Dabei wird jede Verbindung X_i als Linearkombination von orthonormalen Eigenvektoren $\{v_i\}$, die aus der Kovarianzmatrix der Originaldaten berechnet werden, dargestellt:

$$X_i = \sum_{j=1}^{m} (Y_{ji}) v_j \quad i = 1, 2, \dots n$$

Aus dem mathematischen Modell folgt, dass der Anteil der durch die Hauptkomponenten beschrieben Varianz von der ersten bis zur m-ten Komponente stark abnimmt. Somit werden häufig nicht mehr als drei Hauptkomponenten benötigt, um mehr als 70% der Datenvarianz zu beschreiben. Da die Hauptkomponenten orthogonal sind, lassen sich die Verbindungen in einem Koordinatensystem darstellen, dessen Hauptachsen denen der ersten drei Hauptkomponenten entspricht. Ähnliche Verbindungen sind dann solche, die nahe beieinander liegen; diverse Verbindungen sind weiter voneinander entfernt.

3.4.2 Quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Die quantitative Beschreibung des Zusammenhangs der biologischen Aktivität von Wirkstoffen und deren struktureller Eigenschaften ist das Hauptziel von Verfahren, die als **QSAR-Methoden** (QSAR: *quantitative structure/activity relationship*) Eingang in die Wirkstoffforschung gefunden haben. Grundlegende Annahme dieser Methoden ist, dass die physikochemischen Eigenschaften von Wirkstoffen die relative Stärke ihrer Wechselwirkungen mit dem biologischen Zielmolekül bestimmen und ebenso die für die biologische Wirkung wichtigen Prozesse der Absorption, Distribution (Verteilung), Metabolisierung und Extraktion beeinflussen, zusammengefasst unter dem Kürzel **ADME** (Lombardo et al. 2003).

Die Anfänge von QSAR reichen bis in das 19. Jahrhundert zurück, als auffiel, dass chemisch unreaktive, aber fettlösliche Stoffe, die sich gut in biologischen Systemen verteilen, narkotisch wirken. Diese von Overton 1893 aufgestellte Regel kann als eine der ersten QSAR bezeichnet werden. Aber auch in der organischen Chemie wurden Regeln gefunden, um die Reaktivität organischer Verbindungen in Abhängigkeit von den elektronischen Eigenschaften ihrer Substituenten zu beschreiben. Dabei wurde von Hammett gefunden, dass die relativen Beiträge elektronenziehender und -schiebender Substituenten zur Elektronendichte in einem aromatischen System weitgehend konstant sind und durch eine Substituentenkonstante δ (**Hammett-Konstante**) beschrieben werden können. Für verschiedene chemische Reaktionen von aromatischen Verbindungen konnte gezeigt werden, dass sich die Reaktionsgeschwindigkeit durch die nachstehende Gleichung beschreiben lässt:

$$\varrho\delta = \log K_{R-X} - \log K_{R-H}$$

Dabei ist ϱ die von der Art der Reaktion abhängige Reaktionskonstante, $\log K_{R-X}$ ist der Logarithmus der Gleichgewichtskonstante der betreffenden chemischen Reaktion für den substituierten Aromaten R–X und $\log K_{R-H}$ der entsprechende Beitrag der unsubstituierten Verbindung R–H.

Hansch-Analyse

Die Geburtsstunde von QSAR lässt sich auf 1964 datieren, als Hansch und Fujita die erste **Hansch-Gleichung** publizierten:

$$\text{Log}(1/C) = -a_1 (\log P)^2 + a_2 \log P + a_3\delta + \ldots + a_n$$

C beschreibt die Konzentration eines Wirkstoffs, die notwendig ist, um einen standardisierten biologischen Effekt hervorzurufen.

logP ist der Logarithmus des Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten als Maß der Lipophilie des Wirkstoffs.

δ ist die Hammett-Konstante zur Beschreibung elektronischer Substituenteneigenschaften.

Die Koeffizienten $a_1, a_2, \ldots, a_n$ werden mittels multivarianter Regressionsanalyse berechnet.

Die Güte der Regressionsgleichung wird dabei vom Korrelationskoeffizienten und der Standardabweichung bestimmt. Die Hansch-Analyse gehört zum Standardrepertoire in der Wirkstoffforschung und ist durch eine Vielzahl von Parametern zur Beschreibung der hydrophoben, elektronischen und sterischen Eigenschaften von Molekülen ergänzt worden. Hansch-Gleichungen sind durchaus in der Lage, biologisch aktive Verbindungen vorherzusagen. Dies gilt besonders dann, wenn die vorhergesagte Verbindung innerhalb des durch die Hansch-Gleichung untersuchten Parameterraums zu finden ist.

3D-QSAR und CoMFA

Eine wesentliche Erweiterung erfuhren die QSAR-Methoden mit der Einführung von 3D-QSAR. Dabei werden Eigenschaften, die direkt aus der Raumstruktur der Wirkstoffe abgeleitet sind, mit der biologischen Aktivität korreliert. Eine Voraussetzung aller 3D-Methoden ist die Überlagerung der Raumstrukturen der zu untersuchenden Verbindungen. Dies ist zweifellos das Hauptproblem dieser Verfahren, da dabei nicht nur die Kenntnis der jeweiligen bioaktiven Konformation notwendig ist, sondern die Moleküle in der Weise übereinander gelegt werden müssen, wie sie in der Bindungsstelle des biologischen Zielmoleküls orientiert sind. In den meisten Fällen sind beide Informationen selbst bei bekannten Kristallstrukturen von Protein-Ligand-Komplexen nicht mit Sicherheit verfügbar, da bereits kleine Strukturänderungen im Wirkstoff zu verändertem Bindungsmodus führen können. Solche Effekte führen zu falschen Hansch-Gleichungen.

Das wohl bekannteste 3D-QSAR-Verfahren ist **CoMFA** (*comparative molecular field analysis*), bei dem jedes Molekül des Datensatzes in seiner vorher überlagerten »bioaktiven« Konformation in ein für alle Moleküle identisches Gitter eingepasst wird. Dieses Gitter umfasst die Moleküle weiträumig und verfügt über Gitterpunkte in einem definierten Abstand zueinander (meist 1 Å oder 2 Å). Für jeden dieser Gitterpunkte wird nun die Wechselwirkung zum jeweiligen Molekül berechnet. Auf diese Weise können sowohl

- elektrostatische Wechselwirkungen unter Benutzung des Coulomb-Potenzials,
- sterische Wechselwirkungen unter Benutzung des Lennard-Jones-Potenzials,
- aber auch hydrophobe Wechselwirkungen unter Benutzung eines hydrophoben Potenzials

für jeden Gitterpunkt berechnet werden. Die Gesamtheit der Wechselwirkungsbeiträge an den Gitterpunkten bezeichnet man als **Feld des Moleküls**. Normalerweise werden die Feldbeiträge für mehr als 100.000 Gitterpunkte berechnet.

PLS-Methode: Beziehung zwischen berechneten Moleküleigenschaften und biologischer Aktivität

Um die berechneten Moleküleigenschaften mit der biologischen Aktivität in Beziehung zu setzen, wird die PLS-Methode (*partial least square*) verwendet. Diese Methode eignet sich speziell für Fälle, bei denen die Anzahl der unabhängigen Variablen (Feldbeiträge) die Anzahl der abhängigen Variablen (gemessene biologische Aktivitäten des Datensatzes) erheblich überschreitet. PLS ist ein Regressionsverfahren, bei dem ein lineares Modell schrittweise ermittelt wird. Im Gegensatz zur Hauptkomponentenanalyse, bei der die orthogonalen Hauptkomponenten unabhängig von Zielvariablen berechnet werden, sind die orthogonalen Variablen bei der PLS-Methode so berechnet, dass eine maximale Korrelation mit der gegebenen abhängigen Variablen, also der biologischen Aktivität, erreicht wird.

Ein solches Verfahren bedarf einer strengen statistischen Kontrolle. Bewährt hat sich die **Kreuzvalidierung** (*cross validation*). Dabei wird bei der Berechnung des PLS-Modells nur ein Teil des gesamten Datensatzes benutzt und anhand dieses Modells die vorher herausgenommenen Daten berechnet. Durch mehrfache Wiederholung dieses Vorgehens lässt sich erreichen, dass alle Mitglieder des Datensatzes bei der Modellberechnung weggelassen wurden. Die Güte der Vorhersagen gibt dann Auskunft über die Verlässlichkeit des Modells.

Vorhersage von Eigenschaften

Das CoMFA-Verfahren beschreibt, wie auch die oben beschriebenen QSAR-Verfahren, die Beziehung zwischen Moleküleigenschaften von Verbindungen und deren biologischer Aktivität mit dem Ziel, die biologischen Eigenschaften neuer Verbindungen vorherzusagen. Damit unterliegt auch dieses Verfahren einer Reihe von Einschränkungen. Das Ergebnis einer CoMFA-Untersuchung hängt ursächlich von der Art und Weise der Überlagerung der Moleküle des Datensatzes und deren angenommener Konformation ab. Reflektiert die gewählte Überlagerung nicht den gebundenen Zustand der Moleküle des Datensatzes, muss die Methode versagen. Eine weitere Begrenzung besteht darin, dass Vorhersagen nur innerhalb des durch den Datensatz beschriebenen Eigenschaftsraums erfolgen. Ist z. B. ein Substitutionsort im CoMFA-Datensatz nicht belegt, kann die CoMFA-Analyse keine Vorhersage für die betreffende Position leisten.

Durch die bekannte räumliche Position der Gitterpunkte um die Moleküle des Datensatzes ist es möglich, CoMFA-Ergebnisse graphisch auszuwerten. Das Modell liefert die Information, welche Gitterpunkte signifikant zur Korrelation mit den Bindungsdaten beitragen. Diese Gitterpunkte lassen sich nun entsprechend ihrer jeweiligen Feldwerte konturieren und erlauben auf diese Weise eine schnelle graphische Auswertung. CoMFA ist als Teil des kommerziell verfügbaren Programmpakets SYBYL (*www.tripos.com*) verfügbar.

3.4.3 Virtuelles Screening

Durch die Entwicklungen der kombinatorischen Chemie und die Automatisierung von Testsystemen ist die absolute Zahl der auf ihre biologische Wirkung getesteten Verbindungen extrem angestiegen. Diese Techniken reduzieren die Kosten einer einzelnen Testung zwar erheblich, die möglich gewordene massenhafte Testung hat jedoch eine beträchtliche Kostensteigerung zur Folge, ohne dass die Auffindungsrate von neuen Wirkstoffen verbessert worden wäre. Es liegt daher nahe, mit computergestützten Methoden zu versuchen, aus großen Strukturdatenbanken diejenigen herauszufiltern, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besitzen, mit dem biologischen Zielmolekül in Wechselwirkung zu treten. Um chemische Verbindungen bezüglich ihrer Affinität zu einem biologischen Zielmolekül virtuell zu bewerten, muss die Raumstruktur der Bindungsstelle möglichst genau bekannt sein. Deshalb werden diese Methoden auch häufig als **proteinbasiertes virtuelles Screening** bezeichnet.

Pharmakophor-Suche in chemischen Datenbanken

Sind für ein biologisches Zielmolekül Raumstrukturen im Komplex mit biologisch aktiven Liganden bekannt, können diese Informationen zur Formulierung von strukturbasierten Pharmakophor-Hypothesen genutzt werden. Ein **Pharmakophor** beschreibt ein Ensemble geometrisch definierter Eigenschaften von Wirkstoffen, die für die Wechselwirkung mit dem biologischen Zielmolekül von entscheidender Bedeutung sind. Als Eigenschaften können sowohl verschiedene funktionelle Gruppen, die Verteilung von Wasserstoffbrückendonatoren und -akzeptoren, aber auch die Positionen hydrophober Zentren relativ zu anderen Eigenschaften definiert werden. Unterschieden werden – ähnlich wie bei den zuvor diskutierten molekularen Deskriptoren – 2D- und 3D-Pharmakophore (▶ 3.4.1).

2D-Pharmakophore leiten sich direkt aus der Strukturformel der biologisch aktiven Liganden ab und können das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein bestimmter funktioneller Gruppen sowie Nachbarschaftseffekte beschreiben, deren Existenz für die biologische Wirkung essenziell ist. **3D-Pharmakophore** beinhalten Informationen über die bioaktive Konformation der Liganden und die räumliche Verteilung von Wechselwirkungs-

zentren. Mit Hilfe des 3D-Pharmakophors ist es möglich, eine Datenbank chemischer Strukturen nach Verbindungen zu durchsuchen, die das gesuchte Muster enthalten und damit möglicherweise eine gesuchte biologische Eigenschaft besitzen. Je nach Komplexität der Pharmakophordefinition und der zur Verfügung stehender Computerkapazität können große Datenbanken mit mehreren 100.000 Verbindungen innerhalb von Minuten oder wenigen Stunden nach möglicherweise biologisch aktiven Verbindungen durchforstet werden. Der Vorteil besteht weiterhin darin, Datenbanken zu durchsuchen, die weit über den hausinternen Pool chemisch verfügbarer Verbindungen hinausgehen. Solche vorerst nur im Computer existierenden Sammlungen chemischer Strukturen werden **virtuelle Datenbanken** genannt.

Um die Suche nach 3D-Pharmakophoren zu ermöglichen, müssen die in der Datenbank enthaltenen Verbindungen in sinnvoller Weise in dreidimensionale Strukturen übersetzt werden. Dies ist keinesfalls trivial, da bereits für kleine Moleküle leicht mehrere tausend Konformationen erzeugt werden können, die energetisch »erlaubt« sind, also in der Nähe der Konformation minimaler Energie liegen. Es ist aber nur die bioaktive Konformation interessant, die zwar im Bereich der erlaubten Konformationen liegen sollte, aber keinesfalls die Konformation mit der niedrigsten Energie sein muss, da der Beitrag der Wechselwirkungsenergie mit dem biologischen Zielmolekül oft entscheidend ist.

Man ist daher gezwungen, entweder pro Verbindung in der Datenbank mehrere »relevante« Konformationen abzuspeichern oder die dreidimensionale Struktur der Moleküle bei jeder Datenbanksuche neu zu berechnen. Im ersten Fall ist man bestrebt, den Raum erlaubter Konformationen durch möglichst wenige repräsentative Konformationen zu erfassen. Diese Konformationen lassen sich durch die Verwendung der **Clusteranalyse** finden, bei der die Konformere durch Distanzen ihrer Heteroatome beschreiben und Konformere mit ähnlichen Distanzmustern in Clustern zusammengefasst werden. Der zweite Fall erfordert nur die Berechnung einer erlaubten Konformation pro Verbindung in der Datenbank. Bei diesem Ansatz wird während der Datenbanksuche versucht, die Raumstruktur jeder Verbindung möglichst optimal auf das entsprechende 3D-Pharmakophor anzupassen. Dabei wird eine Energiefunktion verwendet, bei der die Änderung der Energie des angepassten Konformers einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten darf.

Virtuelles Docking

Im Unterschied zur Suche nach Strukturen, die ein vorgegebenes Pharmakophor beinhalten, besteht das Ziel des virtuellen Docking darin, die Bindung einer großen Anzahl von Substanzen in einer Proteinbindungsstelle zu berechnen und deren Bindungsaffinität vorherzusagen. Trotz vieler verschiedener Ansätze sind die beiden Hauptprobleme beim virtuellen Docking – das automatische Einpassen der Liganden in die vorgegebene Bindungsstelle und die quantitative Vorhersage ihrer Bindungsaffinität – nach wie vor nicht umfassend gelöst. Zur Lösung des Dockingproblems muss sowohl die Flexibilität des Liganden als auch die der Bindungsstelle des Liganden einbezogen werden, da bei der Bindung Veränderungen in der Orientierung der beteiligten Aminosäuren induziert werden können. Dies führt zu einer kombinatorisch bedingten Explosion möglicher Bindungsmodi eines einzelnen Liganden, von denen jeder bezüglich der Bindungsaffinität bewertet werden muss, um den wahrscheinlichsten herauszufinden. Aus diesem Grunde vernachlässigen viele der gegenwärtig verfügbaren Programme zum virtuellen Docking die konformationelle Flexibilität der Bindungsstelle.

»Dock«: Atome als Kugelzentren

Eines der ersten automatischen Dockingverfahren ist das Programm Dock (Ewing et al. 2001), bei dem in einem ersten Schritt in der Bindungsstelle Punkte definiert werden, an denen sich Atome der Liganden befinden können. Diese Punkte sind Mittelpunkte von Kugeln, die in der Weise überlappt werden, dass die gesamte Bindungsstelle möglichst vollständig ausgefüllt wird. Eine Nebenbedingung ist, die Oberflächengestalt der Bindungsstelle mit einer möglichst geringen Anzahl von Kugelzentren zu beschreiben. Das bedeutet, dass die Bindungsstelle während des gesamten Dockingprozesses nicht verändert werden kann.

Der Ligand wird zunächst in Fragmente aufgeteilt, die durch flexible Bindungen miteinander verknüpft sind. Aus diesen Fragmenten kann dann automatisch oder manuell ein so genanntes Ankerfragment (meist das größte gemeinsame Fragment innerhalb einer Serie von Strukturen) ausgewählt werden. Dieses Fragment wird dann so in die Kugelzentren gelegt, dass möglichst jedes Atom des Fragments die Position eines Kugelzentrums einnimmt. Dabei werden alle möglichen Orientierungen des Ankerfragments ausprobiert und mittels einer kraftfeldbasierten Bewertungsfunktion beurteilt. Die am besten bewerteten Orientierungen des Ankerfragments werden dann benutzt, um das nächste Fragment des Liganden an den Anker zu knüpfen und erneut die beste Orientierung des nun vergrößerten Fragments zu suchen und zu bewerten. Dies wird so lange wiederholt, bis der komplette Ligand aus den Fragmenten aufgebaut ist.

Es ist klar, dass die Ergebnisse von der gewählten Bewertungsfunktion abhängen. Im Falle von Dock wird eine Funktion benutzt, die auf dem Lennard-Jones-Potenzial zur Berechnung der Van-der-Waals-Wechselwirkungen und dem Coulomb-Potenzial zur Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkungen beruht. Beide Potenziale

sind nicht in der Lage, die häufig sehr wichtige **entropische Komponente** der freien Bindungsenthalpie zu beschreiben. Aus diesem Grund wird die Bindung von großen und polaren Liganden durch die Bewertungsfunktion bevorzugt.

»FlexX«: Wechselwirkungseigenschaften

Ähnlich wie Dock ist auch FlexX (Rarey et al. 1996) ein Inkrementverfahren, bei dem der Ligand in Fragmente zerlegt wird und die Geometrie der Bindungsstelle unveränderlich ist. Im Unterschied zu Dock werden die Fragmente nicht auf mögliche vordefinierte Atompositionen gebracht, sondern das Programm definiert die Position möglicher Wechselwirkungspartner in Abhängigkeit von den Eigenschaften der Bindungsstelle. Diesen Wechselwirkungspositionen werden die Wechselwirkungseigenschaften, z. B. hydrophobe Wechselwirkung, H-Brücken-Donator, H-Brücken-Akzeptor usw. zugeordnet. Die Wechselwirkungspositionen werden dabei ähnlich wie bei Dock durch ein Zentrum und eine das Zentrum umgebende Kugel repräsentiert. Das Ankerfragment wird in der Weise orientiert, dass mindestens drei der möglichen Wechselwirkungszentren besetzt sind.

Auch hier ist eine Bewertungsfunktion notwendig, um wahrscheinliche von weniger wahrscheinlichen Orientierungen zu unterscheiden. FlexX benutzt eine aus der Analyse von bekannten Protein-Ligand-Komplexen berechnete empirische Funktion, die aus der Anzahl der rotierbaren Bindungen des Liganden, einem Anteil für H- und Salzbrücken, einem Anteil für Aromat-Aromat-Wechselwirkungen sowie einem Anteil für hydrophobe Wechselwirkungen besteht. Die Gewichtsfaktoren der einzelnen Anteile an der freien Bindungsenthalpie wurden aus den Regressionskoeffizienten einer Regressionsgleichung abgeleitet, die für experimentell bestimmte Raumstrukturen von Protein-Ligand-Komplexen berechnet wurde.

»Gold«: genetische Algorithmen

Im Gegensatz zu den Inkrementverfahren (s. oben) beruht das Programm Gold (Jones et al. 1997) auf der Anwendung so genannter genetischer Algorithmen. Diese Verfahren imitieren den Prozess der Evolution durch die Manipulation der verschiedenen möglichen Orientierungen des Liganden in einer Bindungsstelle. Ein »Chromosom« kodiert genau eine mögliche Protein-Ligand-Orientierung. Dem Chromosom wird eine Bewertungsfunktion zugeordnet, welche die Qualität der Protein-Ligand-Wechselwirkung bezüglich der gewählten Orientierung beschreibt. Beginnend mit einer zufällig generierten Population von Orientierungen (Chromosomen) werden die wesentlichen genetischen Operatoren – Mutation und Kreuzung – durchgeführt. Die Kreuzung benötigt zwei »Eltern«, d.h. zwei verschiedene Orientierungen des Liganden in der Bindungsstelle, und produziert zwei »Kinder«, bei denen Eigenschaften der »Elternorientierungen« in der »Kindergeneration« neu gemischt werden. Die Mutation verändert zufällig das Elternchromosom, d. h., eine neue Wechselwirkung wird anstelle einer anderen eingeführt. Durch den Vergleich der Bewertungsfunktion von Eltern- und Kindergeneration wird ein »evolutionärer Druck« in Richtung einer Optimierung der Bewertungsfunktion und damit der Orientierung des gebundenen Liganden erreicht.

Simulated annealing und Monte-Carlo-Simulation

Unabhängig von der gewählten Dockingstrategie ist das Ergebnis aller Verfahren direkt von den gewählten Bewertungsfunktionen abhängig. Es wird also vorausgesetzt, dass die Bewertungsfunktion die Eigenschaften richtig erfasst, die bei der Bindung der Liganden an der Bindungsstelle tatsächlich von Bedeutung sind. Ist dies nicht der Fall oder erfolgt eine konformationelle Veränderung der Bindungsstelle, versagen diese Methoden. Damit wird deutlich, dass virtuelles Docking einer intensiven experimentellen Kontrolle bedarf, bei der geklärt werden muss, ob die zugrunde liegenden Postulate für die entsprechende Fragestellung anwendbar sind. Der Vorteil der o. g. Methoden besteht in ihrer Eignung, eine große Anzahl von Liganden auf ihre Bindung an ein biologisches Zielmolekül hin zu untersuchen. Dies ist bei den rechenzeitintensiven Verfahren des ***simulated annealing*** und der **Monte-Carlo-Simulationen** häufig nicht der Fall. Trotzdem werden diese Dockingmethoden ebenfalls häufig beim computergestützten Screening angewendet.

Simulated annealing ist eine Spielart der Moleküldynamik-Simulation. Bei dieser Methode wird in bestimmten Intervallen die Temperatur des Systems stark erhöht und anschließend wieder schrittweise reduziert. Damit lassen sich viele unterschiedliche Bindungsmodi der Liganden generieren und bezüglich der berechneten Wechselwirkungsenergie mit der Bindungsstelle sortieren. Häufig wird diese Methode bei der Berechnung von Protein-Peptid-Komplexen benutzt, die mit den einfachen virtuellen Dockingmethoden nicht erfolgreich untersucht werden können. Ein weiterer Vorteil ist, dass mit dieser Methode auch die Bindungsstelle konformationell veränderbar ist. Bei der Monte-Carlo-Simulation werden innerhalb eines Zyklus mit konstanter Temperatur zufällige Veränderungen der Konformation des Liganden und seiner Orientierung in der Bindungsstelle erzeugt. Ein neuer Zustand wird dann erreicht, wenn die Energie des neuen Zustands geringer als die des vorhergehenden ist.

Literatur

Adda CG, Anders RF, Tilley L, Foley M (2002) Random sequence libraries displayed on phage identification of biologically important molecules. Comb Chem High Throughput Screen 5: 1-14

Boyle NA, Janda KD (2002) Formats for combinatorial synthesis: solid phase, liquid phase and surface. Curr Opin Chem Biol 6: 339-346

Breinbauer R, Vetter I, Waldmann H (2002) From protein domains to drug candidates - natural products as guiding principles in the design and synthesis of compound libraries. Angew Chem 114: 3002-3015

Ewing TJA, Makino S, Skillmann AG, Kuntz ID (2001) DOCK4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. J Comput Aided Mol Design 15: 411-428

Flower RJ (2003) The development of COX2 inhibitors. Nature Rev Drug Disc 2: 179-191

Frank R (1992) SPOT-synthesis: an easy technique for the positionally addressable, parallel chemical synthesis on a membrane support. Tetrahedron 48: 9217-9232

Frank R (2002) The SPOT-synthesis technique. Synthetic peptide arrays on membrane supports - principles and applications. J Immunol Methods 1: 13-26

Geysen HM, Schoenen F, Wagner D, Wagner R (2003) Combinatorial compound libraries: an ongoing challenge. Nature Rev Drug Disc 2: 222-230

Hoess RH (2001) Protein design and phage display. Chem Rev 101: 3205-3218

Jones G, Willett P, Glenn RC, Lesch AR, Taylor RJ (1997) Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. Mol Biol 267: 727-748

Kappe CO (2002) High-speed combinatorial synthesis utilizing microwave irradiation. Curr Opin Chem Biol 6: 314-320

Klabunde T, Hessler G (2002) Drug design strategies for targeting G-protein coupled receptors. ChemBioChem 4: 928-944

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev 23: 3-25

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ (2001) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev 46: 3-26

Lohse MJ, Vilardaga JP, Bunemann M. (2003) Direct optical recording of intrinsic efficacy at a G protein-coupled receptor. Life Sci 74(2-3): 397-404

Lombardo F, Gifford E, Shalaeva MY (2003) In silico ADME prediction: data, models, facts and myths. Mini Rev Med Chem 3: 861-875

Nixon RE (2002) Phage display as a tool for protease ligand discovery. Curr Pharm Biotechnol 3: 1-12

Otto S, Furlan RLE, Sanders JKM (2002) Recent developments in dynamic combinatorial chemistry. Curr Opin Chem Biol 6: 321-327

Ramström O, Lehn JM (2002) Drug discovery by dynamic combinatorial libraries. Nature Rev Drug Disc 1: 26-36

Rarey M, Kramer B, Lengauer T, Klebe G (1996) A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. J Mol Biol 261: 470-489

Reed NN, Janda KD (2000) Stealth star polymers: a new high-loading scaffold for liquid-phase organic synthesis. Org Lett 2: 1311-1313

Reinecke U, Volkmer-Engert R, Schneider-Mergener J (2001) Application of peptide arrays prepared by the SPOT-technology. Curr Opin Biotechnol 12: 59-64

Sidhu SS, Fairbrother WJ, Deshayes K (2003) Exploring protein-protein interaction with phage display. ChemBioChem 4: 14-25

Stahl P, Kissau L, Mazitschek R, Giannis A, Waldmann H (2002) Natural product derived receptor tyrosine kinase inhibitors: identification of IGF1R, Tie-2, and VEGF-3 inhibitors. Angew Chem 114: 1222-1226

Szardenings M (2003) Phage display of random peptide libraries: applications, limits, and potential. J Recept Signal Transduct Res 23: 307-349

Toepert F, Knaute T, Guffler S, Pires JR, Matzdorf T, Oschkinat H, Schneider-Mergener J (2003) Combining SPOT synthesis and native peptide ligation to create large arrays of WW protein domains. Angew Chem 115: 1168-1172

Turk BE, Cantley LC (2003) Peptide libraries: at the crossroads of proteomics and bioinformatics. Curr Opin Chem Biol 7: 84-90

4 Grundlagen der Physiologie von Nervenzellen

Matthias Eder, Eric Raddatz und Pierre Magistretti

Die moderne Psychopharmakotherapie basiert zu einem großen Teil auf der Kenntnis der Physiologie von Nervenzellen (Neuronen). Diese elementaren Bausteine des Gehirns – beim Menschen bis zu 100 Mrd. an der Zahl – kommunizieren über hoch spezialisierte Kontaktstellen – die Synapsen – miteinander und bilden auf diese Weise äußerst komplizierte Netzwerke aus (Abb. 4.1). So kann beispielsweise eine einzige Purkinje-Zelle des Kleinhirns von vorgeschalteten Neuronen über 150.000 Synapsen Signale empfangen. Obwohl die Neurone die wichtigsten Signalfunktionen des Gehirns ausführen, sind sie zahlenmäßig einer zweiten Klasse von Zellen – den Gliazellen – unterlegen.

Den Gliazellen wurde lange Zeit ausschließlich eine Stützfunktion für das Hirngewebe zugeschrieben. Heute weiß man jedoch, dass Gliazellen viele weitere Aufgaben erfüllen, die mehr oder weniger direkt die Physiologie von Neuronen beeinflussen. Trotz der enormen Komplexität des Gehirns gibt es allgemein gültige Grundprinzipien der Physiologie von Neuronen, von denen einige im Folgenden behandelt werden. Am Ende des Kapitels wird auf weiterführende und vertiefende Literatur verwiesen.

4.1 Gehirndurchblutung und Blut-Hirn-Schranke

Eine ausreichende Durchblutung des Gehirns (Zerebrum) wird durch ein fein verästeltes Blutgefäßsystem (zerebrale Gefäße) gewährleistet und ist von entscheidender Bedeutung dafür, dass die Neurone effektiv ihre Aufgaben erfüllen können. Über das Blut werden dem Hirngewebe Sauerstoff, Glucose und andere Nährstoffe (z. B. Vitamine) zugeführt sowie Kohlendioxid und metabolische Abfallprodukte (z. B. Milchsäure) abtransportiert. Das Gehirn ist neben der Muskulatur das Organ, das den höchsten **Sauerstoffbedarf** aufweist. So benötigt das menschliche Gehirn immerhin 20% des für den gesamten Körper verfügbaren Sauerstoffs, obgleich es nur 2% des Körpergewichts ausmacht.

Der hohe Sauerstoffbedarf des Gehirns ist die Folge seines hohen Energiebedarfs, der v. a. durch Oxidation von Glucose zu Kohlendioxid und Wasser gedeckt wird. Dieser ATP-liefernde Prozess schließt die bekannten Stoffwechselwege Glykolyse, Zitronensäurezyklus (Krebs-Zyklus) und oxidative Phosphorylierung ein. Die Hauptursache für den hohen zerebralen Energiebedarf wiederum ist die permanente Aktivität von **ATP-verbrauchenden Ionenpumpen** (z. B. Na^+/K^+- und Ca^{2+}/Mg^{2+}-ATPase), die dafür nötig ist, dass die elektrische Erregbarkeit von Neuronen aufrechterhalten bleibt (▶ 4.3.1 und 4.3.3). Dementsprechend reagieren Neurone auf Sauerstoffmangel äußerst empfindlich. Dies zeigt sich beispielsweise darin, dass eine nur wenige Sekunden lange Minderdurchblutung (**Ischämie**) von Hirngewebe verschiedene neurologische Symptome auslösen kann und die, wenn sie einige Minuten andauert, zu einer irreversiblen Schädigung oder zum Zelltod von Neuronen führt. Eine durch systemische Blutdruckschwankungen bedingte Ischämie können die zerebralen Gefäße dadurch verhindern, dass sie sich kurzzeitig verengen. Dieser Prozess fällt unter den Begriff »vaskuläre Autoregulation« und garantiert eine sehr konstante Gehirndurchblutung.

Neurone können nicht nur durch Sauerstoffmangel, sondern auch durch viele vom Blut transportierten Toxine und Botenstoffe (z. B. Noradrenalin) in ihrer normalen Funktion beeinträchtigt oder geschädigt werden. In den meisten Regionen des Gehirns weisen die Blutkapillarwände jedoch eine anatomische Spezialisierung auf, die selektiv verhindert, dass solche Stoffe zu den Neuronen gelangen. Diese **Blut-Hirn-Schranke** wird aus einer Schicht von Endothel- und speziellen Gliazellen – den Astrozyten – gebildet.

Für die normale Entwicklung des Gehirns und die Aufrechterhaltung seiner Funktionen darf die Blut-Hirn-Schranke nicht vollständig impermeabel sein. So können lipidlösliche Moleküle wie Sauerstoff und Kohlendioxid die Blut-Hirn-Schranke über Diffusion passieren. Dies gilt auch für Drogen wie Nikotin oder Ethanol und eine Vielzahl von Psychopharmaka (z. B. Diazepam). Für bestimmte wasserlösliche Substanzen stehen wiederum Transportsysteme (z. B. Glut1 für Glucose) bereit, und Ionen permeieren die Blut-Hirn-Schranke über energieverbrauchende Ionenpumpen (z. B. Na^+-K^+-ATPase) und Ionenkanäle (z. B. Na^+-Kanal; ▶ 4.3.2).

Neuronale Aktivität, zerebrale Durchblutung und Gehirnmetabolismus sind eng miteinander gekoppelt. **Bildgebende Verfahren** wie die Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT), die Positronenemissionstomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) können regionale Veränderungen der Gehirndurchblutung, der Blutoxygenierung (BOLD-Effekt) und des Glucoseverbrauchs detektieren und werden dementsprechend auch dazu verwendet, Veränderungen der Aktivität von Hirnregionen darzustellen. Die derzeit beste räumliche und zeitliche Auflösung zerebraler Aktivitätsmuster liefert die **fMRT.** Vor allem die Psychiatrie profitiert von den Möglichkeiten der fMRT. So konnten z. B. durch Vergleichsstudien mit fMRT zwischen Menschen, die an Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen leiden, und gesunden Probanden deutliche und teilweise chronifizierte Unterschiede im Hirnstoffwechsel aufgedeckt werden.

4.2 Morphologie und Zellbiologie von Neuronen

Alle Neurone sind polarisierte Zellen, die insofern einen einheitlichen Bauplan aufweisen, als dem Zellkörper nor-

malerweise zwei unterschiedliche Typen von Fortsätzen entspringen. Diese Fortsätze, das Axon zum einen und ein oder mehrere Dendrit(en) zum anderen, können im Vergleich zur Größe des Zellkörpers (5–50 µm im Durchmesser) sehr lang sein und sich baumartig verzweigen. Die vielen unterschiedlichen Typen von Neuronen können trotz ihres einheitlichen Grundbauplans sehr stark in ihrem Erscheinungsbild variieren. An der Ausbildung und Aufrechterhaltung der Gestalt eines Neurons ist maßgeblich das »Zytoskelett« beteiligt.

4.2.1 Soma

Der Zellkörper, auch Soma oder Perikaryon, enthält den Zellkern (Nukleus) mit der Erbsubstanz (DNA) und Mitochondrien zur Energiegewinnung. Da eine wesentliche Aufgabe des Somas in der **Synthese von Proteinen** besteht, findet sich dort weiterhin das raue endoplasmatische Retikulum, das ein mit Ribosomen besetztes, reich verzweigtes Kanalsystem membranumschlossener Hohlräume darstellt. Die Proteinbiosynthese erfolgt nach dem üblichen Muster: Zuerst werden bestimmte DNA-Sequenzen in m-RNA transkribiert, und anschließend wird die m-RNA im rauen endoplasmatischen Retikulum mithilfe der Ribosomen in Proteine translatiert. Im Golgi-Apparat, der ebenfalls im Soma lokalisiert ist und aus membranumschlossenen Hohlräumen besteht, werden Vorstufen funktioneller Proteine chemisch abgewandelt, indem ihnen beispielsweise Oligo- und Polysaccharidketten angeheftet werden.

4.2.2 Axon

Das Axon mit seinen Verzweigungen dient dem Neuron dazu, über elektrische Impulse Signale zu anderen Neuronen oder Muskelzellen zu **senden**. Da diese Erregungsleitung auch über weite Strecken (bis zu 2 m) sehr schnell erfolgen muss, weisen bei Wirbeltieren die meisten Axone ein besonderes morphologisches Merkmal – die Myelin- oder Markscheide – auf. Die **Myelinscheide** ist eine das Axon umgebende lipidreiche Schicht, die eine äußerst effektive elektrische Isolierung zum umgebenden Medium bewirkt. Sie wird von speziellen Gliazellen – den Oligodendrozyten im Zentralnervensystem (ZNS) und den Schwann-Zellen im peripheren Nervensystem (PNS) – gebildet und ist in regelmäßigen Abständen von den Ranvier-Schnürringen unterbrochen. Beispiele für **nichtmyelinisierte Axone** beim Menschen sind die langsam leitenden Schmerzfasern (C-Fasern), die Signale von Verletzungen und Brandwunden in der Haut an das Gehirn senden, sowie Fasern, die Informationen über Temperatur übermitteln.

Die Erregungsweiterleitung in myelinisierten Axonen erfolgt, indem der elektrische Impuls (Aktionspotenzial) von einem Ranvier-Schnürring zum nächsten springt, weshalb auch von **saltatorischer Erregungsleitung** gesprochen wird. Am Ende der Verzweigungen eines Axons befinden sich die präsynaptischen Terminalen (Axonendigungen), die mit nachgeschalteten (postsynaptischen) Neuronen Synapsen bilden.

4.2.3 Dendriten

Neben dem Soma repräsentieren die Dendriten die Elemente eines Neurons, die über Synapsen Signale von vorgeschalteten Neuronen **empfangen**. Abhängig vom synaptischen Innervationsmuster eines Neurons variieren die Dendriten stark in ihrer Morphologie (Anzahl, Länge, Verzweigungsmuster). Dementsprechend dienen Dendriten dem Neuron dazu, seine perzeptive Oberfläche zu vergrößern. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür sind die apikalen Dendriten von neokortikalen Pyramidenneuronen, die beim Menschen eine Länge von bis zu 2,5 mm erreichen können.

In der Großhirnrinde weisen die Dendriten zahlreicher Neurone zusätzlich Tausende kleine Ausstülpungen der Zytoplasmamembran auf. Diese **Dornfortsätze** (oder *spines*) bewirken eine zusätzliche Vergrößerung und Kompartimentierung der Membranoberfläche. An jedem Dornfortsatz bildet der Dendrit eine Synapse mit einer präsynaptischen Terminale.

Bezüglich der Proteinbiosynthese in einem Neuron weisen die Dendriten eine zellbiologische Besonderheit auf: Einige der im Soma transkribierten m-RNA-Moleküle werden in die Dendriten transportiert und erst dort in Proteine translatiert.

4.2.4 Zytoskelett

Das Zytoskelett von Neuronen ist eine komplexe Anordnung fibrillärer Strukturen, die das Zytoplasma durchspannen und neben der Ausbildung und Aufrechterhaltung der Gestalt eines Neurons an intrazellulären Transportvorgängen wie dem **schnellen axonalen Transport** beteiligt sind. Die drei Grundbausteine des Zytoskeletts,
- Mikrotubuli,
- Neurofilamente und
- Mikrofilamente,

entstehen durch Polymerisation einzelner Proteine (Monomere, z. B. globuläres Aktin).

Der schnelle axonale Transport ist u. a. dafür zuständig, dass einige der im Soma synthetisierten Proteine (z. B. Untereinheiten von Ionenkanälen) zügig in die distalen Bereiche des Axons und der Dendriten gelangen. Hierbei fungieren die **Mikrotubuli** als Schienen, an denen die mit Transportgut beladenen Motorproteine Kinesin und Dynein entlanggleiten. Der schnelle axonale Trans-

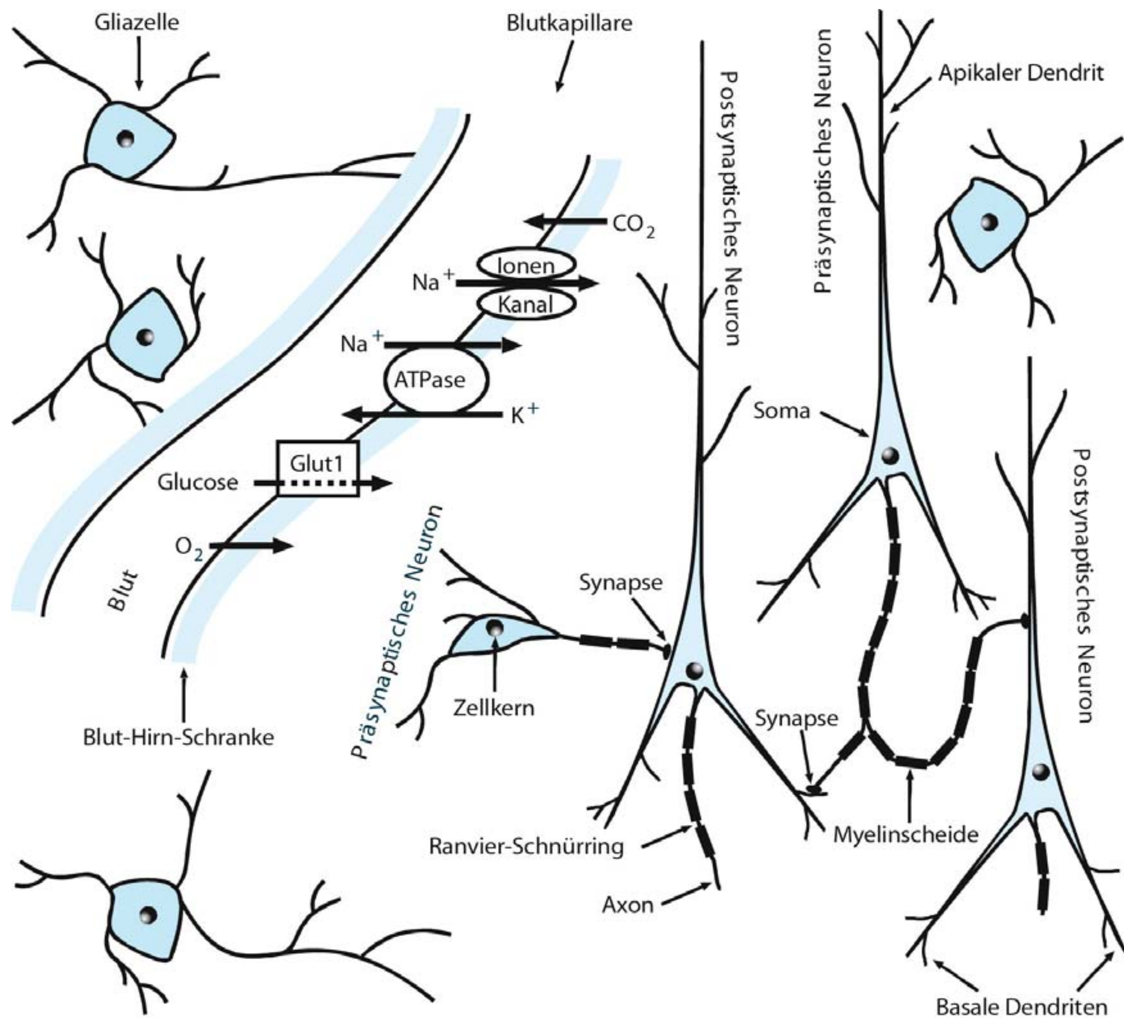


Abb. 4.1 Grundlegende Elemente neuronalen Gewebes (s. Text)

port kann bidirektional erfolgen und Geschwindigkeiten von 0,5 m pro Tag erreichen.

Mikrotubuli sind polarisierte Makromoleküle und bestehen aus den Polypeptiden α- und β-Tubulin, die Heterodimere bilden und in helikaler Anordnung polymerisieren. Der initiale Polymerisationsprozess eines Mikrotubulus findet mithilfe von γ-Tubulin am *microtubule organizing center* (MTOC) statt. Das MTOC befindet sich meist in der Nähe des Zellkerns. Dementsprechend polymerisieren Mikrotubuli normalerweise in Richtung distalerer Zellregionen. **Kinesin** kann auf einem Mikrotubulus nur in Richtung des wachsenden Mikrotubulusendes (Plus-Ende) wandern. Umgekehrt verhält es sich für **Dynein**. Daher bewerkstelligt Kinesin für gewöhnlich Transportvorgänge vom Soma in distale Bereiche des Neurons (anterograder Transport) und Dynein den retrograden Transport. Durch den retrograden Transport werden beispielsweise exogene Stoffe wie neurotrophe Faktoren (z. B. *nerve growth factor* NGF) zum Soma befördert.

4.3 Grundlagen der Elektrophysiologie von Neuronen

4.3.1 Membranpotenzial und elektrochemischer Gradient

Die Informationsübertragung innerhalb und zwischen Neuronen erfolgt größtenteils über elektrische Signale. Grundlage für die Entstehung elektrischer Signale in einem Neuron liefern **Konzentrationsunterschiede** (chemische Gradienten) **von Ionen** zwischen dem Zytoplasma und der extrazellulären Flüssigkeit (Zerebrospinalflüssigkeit). So findet sich an der Außenseite der Zytoplasmamembran eine deutlich höhere Konzentration von Na^+-, Ca^{2+}- und Cl^--Ionen als an ihrer Innenseite. Umgekehrt verhält es sich für K^+-Ionen und organische Anionen.

Diese chemischen Gradienten werden durch Ionenpumpen erzeugt und aufrechterhalten. Die bekannteste

Ionenpumpe ist zweifelsfrei die Na^+-K^+-Pumpe (**Na^+-K^+-ATPase**), die unter Hydrolyse von einem Molekül ATP drei Na^+-Ionen aus der Zelle hinaus- und zwei K^+-Ionen in die Zelle hineintransportiert. Eine zweite prominente ATPase – die **Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATPase** – sorgt neben intrazellulären Puffersystemen und einem Na^+-Ca^{2+}-Exchanger für die äußerst geringe Ca^{2+}-Konzentration (50–100 nM) im Zytoplasma. Exchanger zählen ebenfalls zu den Ionenpumpen, arbeiten allerdings nur indirekt Energie verbrauchend, da sie einen bestehenden Ionengradienten (häufig den Na^+-Gradienten) nutzen, um eine andere Ionenart über die Membran zu transportieren (z. B. Ca^{2+} beim Na^+-Ca^{2+}-Exchanger). Ein weiteres Beispiel ist der **Cl^--Bicarbonat-Exchanger**, der maßgeblich daran beteiligt ist, die intrazelluläre Cl^--Konzentration niedrig zu halten. An der Aufrechterhaltung einer konstanten Konzentration von K^+-Ionen in der Zerebrospinalflüssigkeit sind weiterhin Gliazellen (Astrozyten) beteiligt.

Da Ionen elektrisch geladen sind, bewirken ihre chemischen Gradienten, dass das Zytoplasma gegenüber der Zerebrospinalflüssigkeit eine elektrische Potenzialdifferenz aufweist. Im Ruhezustand eines Neurons beträgt diese Potenzialdifferenz ca. –65 mV und wird **Ruhemembranpotenzial** genannt. Aus der Kombination von elektrischer Potenzialdifferenz und chemischem Gradienten resultiert eine Kraft, die als **elektrochemischer Gradient** bezeichnet wird. Ihren spezifischen elektrochemischen Gradienten folgend, tendieren Na^+-, Cl^-- und Ca^{2+}-Ionen am Ruhemembranpotenzial, in das Neuron einzuströmen und K^+-Ionen aus dem Neuron auszuströmen. Da die Lipiddoppelschicht der Zytoplasmamembran für Ionen impermeabel ist, werden solche Ströme ausschließlich durch Ionenkanäle vermittelt. Ionenströme, die das Membranpotenzial in Richtung positiverer bzw. negativerer Werte auslenken, werden depolarisierend bzw. hyperpolarisierend genannt.

4.3.2 Ionenkanäle

Ionenkanäle stellen eine wichtige Zielstruktur für eine Vielzahl von Psychopharmaka dar. Als Beispiel sei die Veränderung der Funktion von $GABA_A$-Rezeptoren durch Benzodiazepine genannt. Als integrale Membranproteine durchspannen Ionenkanäle mittels hydrophober Domänen (Transmembransegmente) die Lipiddoppelschicht der Zytoplasmamembran von Neuronen. Ionenkanäle sind generell aus mehreren Untereinheiten (*subunits*) aufgebaut (Abb. 4.2). Als Heteromere können sie aus unterschiedlichen Untereinheiten, als Homomere aus gleichen Untereinheiten zusammengesetzt sein, oder sie können aus einer einzigen Polypeptidkette bestehen, die wiederum aus sich wiederholenden Abschnitten (Pseudountereinheiten) aufgebaut ist.

Ionenkanäle können in zwei Gruppen eingeteilt werden: In Leckkanäle und gesteuerte (*gated*) Ionenkanäle. **Leckkanäle** (z. B. der K^+-Kanal TREK-1) sind unter physiologischen Bedingungen für bestimmte Ionen ununterbrochen permeabel. Im Gegensatz dazu bewirken bei den **gesteuerten Ionenkanälen** bestimmte Konformationsänderungen einer oder mehrerer Untereinheiten, dass der Ionenkanal eine Pore bildet, durch die 10^6–10^8 Ionen pro Sekunde strömen können (Abb. 4.2). Dieser normalerweise sehr kurz (einige ms) andauernde Offenzustand eines Ionenkanals kann hervorgerufen werden

- durch Änderungen des Membranpotenzials,
- durch intra- oder extrazelluläre Bindung eines Liganden an eine als Rezeptor fungierende Untereinheit oder
- durch mechanische Reize.

Unterschieden wird demnach zwischen

- spannungsaktivierten,
- ligandenaktivierten und
- mechanosensitiven Ionenkanälen.

Ein weiteres Charakteristikum von Ionenkanälen ist ihre **Ionenselektivität**, d. h., ihre Pore lässt nur eine Ionenart oder ausschließlich Kationen oder Anionen passieren. Daher wird weiter zwischen Na^+-, K^+-, Cl^--, Ca^{2+}-, Kationen- und Anionenkanälen unterschieden. Die enorme funktionelle und strukturelle Diversität der bis dato bekannten Ionenkanäle spiegelt sich beispielsweise darin wieder, dass mehr als 50 unterschiedliche Gene allein für humane K^+-Kanäle kodieren. In Tab. 4.1 sind die dem aktuellen IUPHAR-Rezeptor-Kompendium entnommenen wichtigsten Klassen von spannungs- und ligandenaktivierten Ionenkanälen aufgeführt (s. auch *http://www.iuphar.org*).

4.3.3 Das Aktionspotenzial

Neurone senden über spezielle elektrische Impulse Signale zu nachgeschalteten (postsynaptischen) Neuronen (▶ 4.2.2). Diese elektrischen Impulse werden Aktionspotenziale genannt und am Übergang vom Soma in das Axon – dem Axonhügel – generiert. Ein Aktionspotenzial stellt eine kurzzeitige Depolarisation des Membranpotenzials dar, die ungraduiert, also in ihrer Amplitude konstant ist. Letzteres hat zur Folge, dass die zwischen prä- und postsynaptischem Neuron übermittelte Information über die Aktionspotenzialfrequenz kodiert werden muss. Man spricht deshalb von **Frequenzmodulation**.

Aktionspotenziale können abhängig vom Neuronentyp Amplituden von mehr als 100 mV erreichen. Sie dauern häufig nur 1 ms an und werden mit bis zu 100 m/s innerhalb des Axons fortgeleitet. **Entstehung und Terminierung eines Aktionspotenzials** sind äußerst komplizierte elektrophysiologische Vorgänge. Vereinfacht kön-

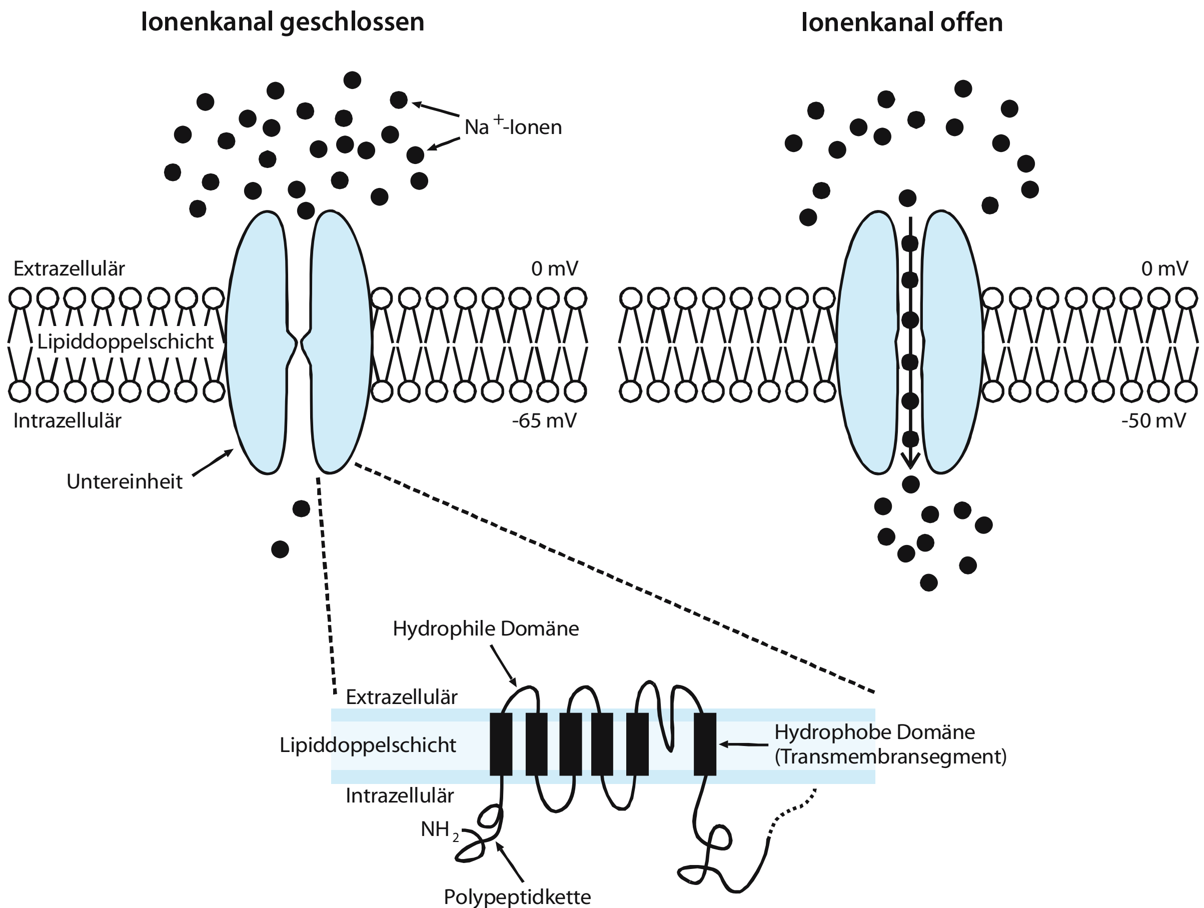


Abb. 4.2. Aufbau und Funktionsweise eines spannungsaktivierten Na^+-Kanals (s. Text)

nen diese Prozesse jedoch wie folgt dargestellt werden: Zunächst führt eine überschwellige Depolarisation des Neurons dazu, dass sich spannungsaktivierte Na^+-Kanäle öffnen und der dadurch mediierte Na^+-Einstrom in die Zelle das Membranpotenzial bis zum Gipfel des Aktionspotenzials auslenkt. Dieser Vorgang bewirkt wiederum eine zeitlich verzögerte Öffnung spannungsaktivierter K^+-Kanäle mit der Folge, dass K^+-Ionen aus dem Neuron ausströmen und dadurch das Membranpotenzial auf seinen Ruhewert zurückgeführt wird. Diese Umverteilung von Na^+- und K^+-Ionen wird durch die Na^+/K^+-ATPase (▶ 4.3.1) wieder rückgängig gemacht.

4.4 Synaptische Informationsübertragung zwischen Neuronen

Informationsübertragung zwischen Neuronen findet größtenteils an hoch spezialisierten Kontaktstellen – den Synapsen – statt; man spricht deshalb auch von synaptischer Transmission. Je nach Organisation ihrer Kontaktzonen werden Synapsen in zwei große Gruppen eingeteilt, in

- elektrische Synapsen und
- chemische Synapsen.

4.4.1 Elektrische Synapsen

Bei elektrischen Synapsen ist der Spalt zwischen den Zytoplasmamembranen zweier gekoppelter Neurone schmal (~3,5 nm) und wird von speziellen Proteinstrukturen – den *gap junctions* – überbrückt. Eine *gap junction* wird aus zwei direkt aneinanderliegenden Ionenkanälen gebildet, die Hemikanäle oder Konnexone genannt werden (Abb. 4.3a). Jedes Konnexon besteht wiederum aus sechs Konnexinen mit jeweils sechs Transmembransegmenten. Im geöffneten Zustand leiten Konnexone Membranpotenzialschwankungen direkt elektrisch von einem Neuron in das andere. Dieser Prozess ist praktisch **verzögerungsfrei** und kann gewöhnlich **bidirektional** erfolgen.

4.4.2 Chemische Synapsen

Synaptische Transmission an chemischen Synapsen (Abb. 4.3b) erfolgt über Botenstoffe (Neurotransmit-

Tab. 4.1. Die wichtigsten Klassen von spannungs- und ligandenaktivierten Ionenkanälen

Ionenkanalklasse		LA	SA	LB	Anzahl TMS
1	**«Cys-loop-Superfamilie"**				
1.1	GABA-aktivierte Anionenkanäle	•		ex	4
1.2	Glycinaktivierte Anionenkanäle	•		ex	4
1.3	Glutamataktivierte Anionenkanäle	•		ex	4
1.4	Acetylcholinaktivierte Anionenkanäle	•		ex	4
1.5	Serotoninaktivierte Anionenkanäle	•		ex	4
2	**Glutamataktivierte Kationenkanäle**				
2.1	Nicht-NMDA-Rezeptoren	•		ex	3
2.2	NMDA-Rezeptoren	•		ex	3
3	**Epitheliale und damit verwandte Na^+-Kanäle**				
3.1	Epitheliale NA^+-Kanäle		•	–	2
3.2	H^+-aktivierte Na^+-Kanäle	•		ex	2
3.3	FMRF-Amid-aktivierter Na^+-Kanal	•		ex	2
3.4	ATP-aktivierte Kationenkanäle (P2X)	•		ex	2
4	**Spannungsaktivierte und damit verwandte Kationenkanäle**				
4.1	Na^+-Kanäle		•	–	6
4.2	Ca^{2+}-Kanäle		•	–	6
4.3	K^+-Kanäle		•	–	6
4.4	Zyklische Nukleotidrezeptoren	•		in	6
4.5	Inositoltriphosphatrezeptoren	•		in	6
4.6	Ryanodinrezeptoren	•		in	4 oder 6
4.7	Vanilloidrezeptoren	•		ex	6
5	**Einwärtsgleichrichtende K^+-Kanäle**		•	–	2
6	**Cl^--Kanäle**		•	–	?
7	**Verwandt zu Neurotransmittertransportern**				
7.1	Glutamataktivierter Cl^--Kanal/Transporter	•		ex	12
7.2	GABA-aktivierter Kanal/Transporter	•		ex	12
7.3	Serotoninaktivierter Kanal/Transporter	•		ex	12
7.4	Dopaminaktivierter Kanal/Transporter	•		ex	12

LA ligandenaktiviert, *SA* spannungsaktiviert, *LB* Ligandenbindung, *ex* extrazellulär, *in* intrazellulär, *TMS* Transmembransegment

ter). Dieser Prozess verläuft **unidirektional**. Dementsprechend wird an der Kontaktzone zwischen einer prä- und einer postsynaptischen Membran unterschieden. Der synaptische Spalt zwischen diesen Membranabschnitten ist im Vergleich zu den elektrischen Synapsen relativ breit (20–40 nm).

Die präsynaptische Membran ist eine spezialisierte Struktur einer Axonterminale und durch so genannte aktive Zonen charakterisiert, an denen intrazelluläre Ansammlungen von mit Neurotransmitter gefüllten Vesikeln (**Neurotransmittervesikel**) vorkommen. Ein Teil der Neurotransmittervesikel – der *releasable pool* – wird durch Bindung von Vesikelmembranproteinen (Synaptotagmin, Synaptobrevin) an Zytoplasmamembranproteine (SNAP-25, Syntaxin) an der Zytoplasmamembran gehalten.

In die Axonterminale einlaufende Aktionspotenziale bewirken, dass sich dort lokalisierte spannungsaktivierte Ca^{2+}-Kanäle öffnen und Ca^{2+}-Ionen in die Axonterminale einströmen. Die daraus resultierende Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration führt über einen noch nicht vollständig aufgeklärten Prozess wiederum dazu, dass Neurotransmittervesikel des *releasable pool* mit der präsynaptischen Membran fusionieren und Neurotransmitter in den synaptischen Spalt ausgeschüttet wird. Dieser Prozess wird auch Exozytose genannt.

Nach ihrer Ausschüttung diffundieren die Neurotransmittermoleküle über den synaptischen Spalt zur postsynaptischen Membran und binden u. a. an dort lokalisierte ligandenaktivierte Ionenkanäle. Das Öffnen dieser Ionenkanäle bewirkt entweder eine Depolarisation oder eine Hyperpolarisation des postsynaptischen Neurons. Derartige Auslenkungen des Membranpotenzials (**postsynaptische Potenziale**) sind graduiert, d. h., sie sind in ihrer Amplitude variabel. Depolarisierende postsynaptische Potenziale gelten als »erregend«, da sie zur Generierung von Aktionspotenzialen beitragen (▶ 4.3.3). Hyperpolarisierende postsynaptische Potenziale bewirken eine »Hemmung« des Neurons. Im Zentralnervensystem von Säugern ist Glutamat der wichtigste erregende und GABA der wichtigste hemmende Neurotransmitter.

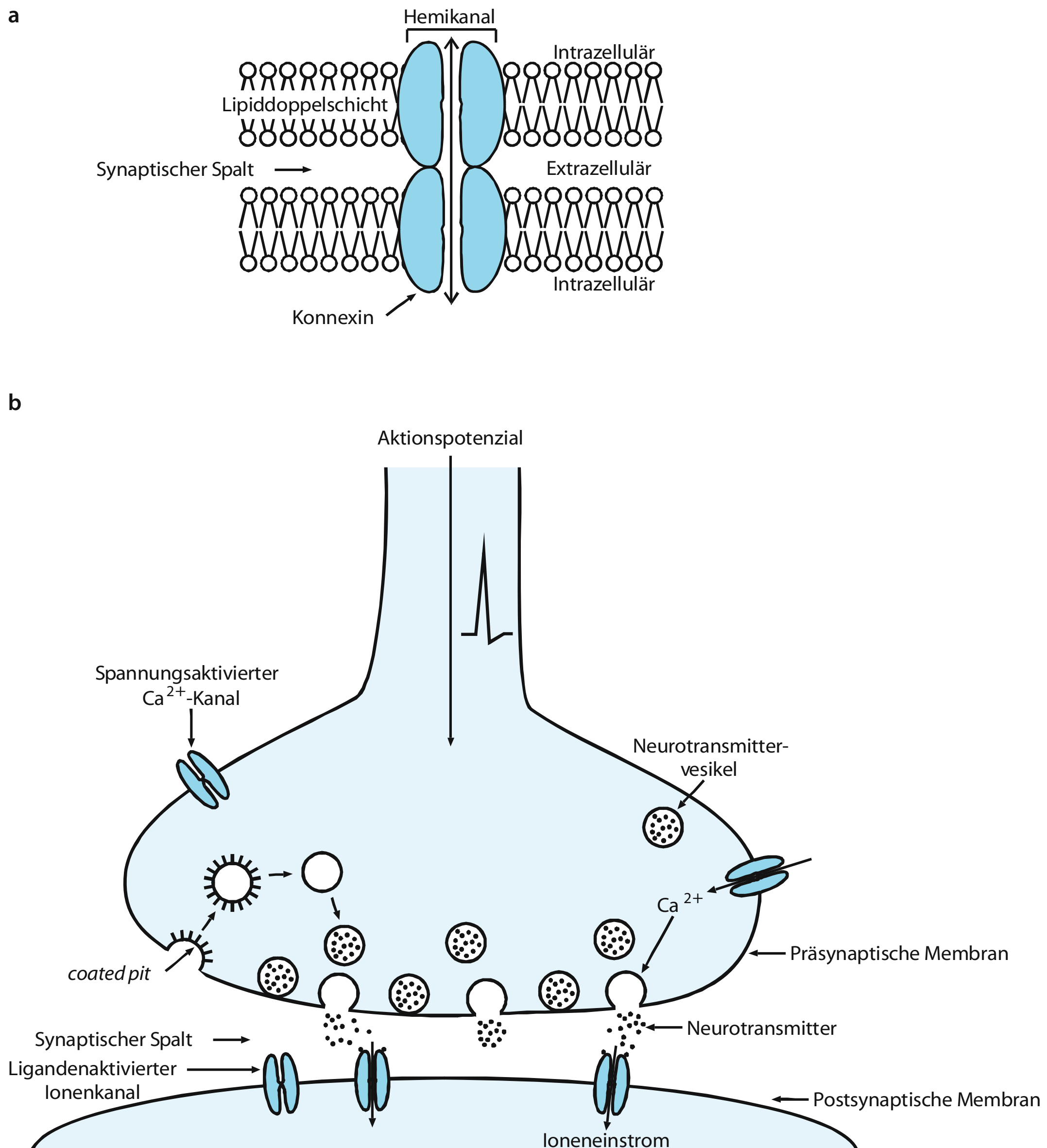


Abb. 4.3. Aufbau und Funktionsweise einer typischen elektrischen (**a**) und chemischen Synapse (**b**) (s. Text)

4.4.3 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

An der prä- und der postsynaptischen Membran von chemischen Synapsen finden sich weiterhin G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die auch metabotrope Rezeptoren genannt werden und Bindungsstellen für Neurotransmittermoleküle besitzen. Jeder G-Protein-gekoppelte Rezeptor besteht aus einer einzigen Polypeptidkette mit jeweils sieben Transmembransegmenten.

Die **Aktivierung** eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors durch Neurotransmitter führt über eine Konformationsänderung des Rezeptors dazu, dass ein membranständiges G-Protein an eine seiner intrazellulären Domänen bindet. Diese Rezeptor-G-Protein-Bindung erhöht die Affinität des Rezeptors für den Agonisten und verlängert damit durch einen positiven Rückkopplungsmechanismus die Agonist-Rezeptor-Interaktion.

G-Proteine, die an metabotrope Rezeptoren binden, sind aus drei Untereinheiten (α, β und γ) aufgebaut und werden in G_s-, G_i- und G_q-Proteine eingeteilt. Die α-Untereinheit besitzt eine Bindungsdomäne für Guanosindiphosphat (GDP), das nach Bindung des G-Proteins an den Rezeptor durch Guanosintriphosphat (GTP) ersetzt wird. Dieser Vorgang führt wiederum dazu, dass die α-Untereinheit vom βγ-Komplex abgespalten wird und entweder direkt Ionenkanäle aktiviert und/oder an membranständige Effektorproteine bindet. Die bekanntesten dieser Effektorproteine sind die **Adenylatcyclase** und **Phospho-**

lipase C. G_s-Proteine, die z. B. mit bestimmten metabotropen Serotoninrezeptoren interagieren, bewirken entweder eine Öffnung von Ca^{2+}-Kanälen und/oder aktivieren die Adenylatcyclase und mediieren dadurch eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration. Dies wiederum führt zu einer Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase (Proteinkinase A), die als Serin-Threonin-Kinase eine Vielzahl neuronaler Proteine phosphorilieren und damit deren Funktion verändern kann. Im Gegensatz zu den G_s-Proteinen aktivieren G_i-Proteine direkt K^+-Kanäle und/oder hemmen die Adenylatcyclase. G_q-Proteine aktivieren die Phospholipase C, die Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2) in Diacylglycerin (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3) spaltet und dadurch eine Aktivierung der Proteinkinase C und eine Freisetzung von Ca^{2+}-Ionen aus intrazellulären Ca^{2+}-Speichern bewirkt.

Nach dem heutigen Stand der Forschung spielen Veränderungen in der Expression von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren eine äußerst wichtige Rolle bei der Wirkungsentfaltung von Psychopharmaka. So beobachtet man beispielsweise, dass eine längerfristige Verabreichung bestimmter Antidepressiva eine verminderte Expression von β-Adrenozeptoren (β-Down-Regulation) zur Folge hat, die Dichte spezifischer metabotroper Serotoninrezeptoren in der Zytoplasmamembran jedoch erhöht (z. B. $5\text{-}HT_{1A}$-Up-Regulation).

4.4.4 Endozytose und Entfernung des Neurotransmitters aus dem synaptischen Spalt

Die Aufrechterhaltung der Funktion von chemischen Synapsen setzt voraus, dass die durch Vesikelfusionen bedingte Vergrößerung der präsynaptischen Membranfläche kompensiert wird und sich der Vorrat an Neurotransmittervesikeln in den Axonterminalen nicht erschöpft. Dies wird durch den Prozess der Endozytose gewährleistet. Hierbei bilden sich zuerst Gruben in der präsynaptischen Membran, die an der Membraninnenseite mit dem Protein Klathrin überzogen sind. Diese *coated pits* werden in einem zweiten Schritt in den Intrazellulärraum abgeschnürt, und die dadurch neu entstandenen Vesikel werden mit Neurotransmitter befüllt.

Für die chemische synaptische Transmission ist weiterhin von großer Bedeutung, dass der ausgeschüttete Neurotransmitter zügig aus dem synaptischen Spalt entfernt wird. Drei Mechanismen bewirken die Beseitigung von Neurotransmitter:
- Diffusion,
- enzymatischer Abbau und
- Wiederaufnahme (*reuptake*).

Diffusion trägt an allen chemischen Synapsen zur Entfernung des Neurotransmitters aus dem synaptischen Spalt bei. **Enzymatischer Abbau** findet hauptsächlich an Synapsen statt, an denen Acetylcholin ausgeschüttet wird. Hierbei fungiert die Acetylcholinesterase als Enzym, das Acetylcholin in Acetat und Cholin spaltet. **Wiederaufnahme** ist der am weitesten verbreitete Mechanismus der Inaktivierung von Neurotransmitter und wird durch Transportermoleküle in der Zytoplasmamembran von Neuronen und Gliazellen bewerkstelligt, die den Neurotransmitter in das Intrazellulärmedium zurückbefördern. Als prominentes Beispiel für Psychopharmaka, die diesen Prozess beeinflussen, seien die Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) genannt.

Literatur

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (eds) (2002) Molecular biology of the cell, 4th edn. Garland, New York
Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Hrsg) (1996) Neurowissenschaften. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds) (2000) Principles of neural science, 4th edn. McGraw-Hill, New York
Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MJ (eds) (2003) Fundamental neuroscience, 2nd edn. Academic Press, San Diego, CA
Thompson RF (Hrsg) (2001) Das Gehirn, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

5 Prinzipien neuronaler Signalketten

Georg Köhr

Neuronale Signalketten dienen der Übertragung extrazellulärer, meist chemischer Signale ins Zellinnere. Einige zytoplasmatische Signale werden über die Kernmembran in den Zellkern übertragen, wodurch die Genexpression reguliert werden kann. Die physiologischen Wirkungen der Signale entfalten sich innerhalb weniger Millisekunden (meist nichtgenomische Wirkungen) oder innerhalb von Stunden bis Tagen (genomische Wirkungen). Als Komponenten neuronaler Signalketten wurden membranständige und intrazelluläre Proteine charakterisiert, die in zahlreichen Isoformen vorkommen. Die Mechanismen der Signaltransduktion können anhand von vier Proteinklassen hinreichend beschrieben werden:

1. Ionenkanäle,
2. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren,
3. neurotrophe Faktoren (Protein-Tyrosinkinasen),
4. Steroidrezeptoren.

5.1 Ionenkanäle

Ionenkanäle sind membranständige Proteine, die aus mehreren Untereinheiten bestehen und eine wassergefüllte Pore bilden. Sie sind gewöhnlich selektiv für Na^+-, K^+-, Ca^{2+}- oder Cl^--Ionen. **Spannungsabhängige** Kanäle werden durch Änderungen des Membranpotenzials geöffnet, **ligandengesteuerte** durch Bindung eines Liganden.

Ionen passieren ihre Kanäle durch Diffusion; die Grundvoraussetzung für jeden Ionenfluss ist also eine Konzentrationsdifferenz auf beiden Seiten der Membran. Wenn Ionen fließen, lassen sie immer eine entgegengesetzte Ladung zurück. Dabei entsteht ein elektrischer Gradient, der gegenläufig zum Konzentrationsgradienten ist. Ionen können nur so lange fließen, wie der Konzentrationsgradient der freien beweglichen Ionen durch den elektrischen Gradienten noch nicht egalisiert ist. Wenn der Ionenfluss zum Stillstand kommt, herrscht ein für jedes Ion charakteristisches Gleichgewichtspotenzial, das durch die Nernst-Gleichung definiert ist. Mit elektrophysiologischen, biochemischen und molekularbiologischen Methoden konnten die Ionenselektivität sowie die Aktivierung und Inaktivierung der Ionenkanäle charakterisiert und bestimmten Molekülstrukturen zugeordnet werden (Boron u. Boulpaep 2003; Rang et al. 2003).

5.1.1 Spannungsabhängige Ionenkanäle

Spannungsabhängige Ionenkanäle bestehen entweder aus einem einzigen Protein, das vier Untereinheiten beinhaltet (Na^+- und Ca^{2+}-Ionenkanäle), oder sie sind aus vier separaten Untereinheiten aufgebaut (K^+-Ionenkanäle) (Hille 2001). Die weit weniger gut charakterisierten Cl^--Kanäle lassen sich noch nicht endgültig beschreiben (Miller 2006).

Jede Untereinheit eines spannungsabhängigen Ionenkanals ist aus sechs die Membran durchspannenden α-Helices aufgebaut, die als Segmente S_1–S_6 bezeichnet werden (▪ Abb. 5.1a). Das S_4-Segment bildet den Spannungssensor. Die positiv geladenen Aminosäuren des Spannungssensors werden durch die Depolarisation der Zellmembran nach außen gekehrt und induzieren eine Konformationsänderung, wodurch sich die Kanalpore öffnet. Die Kanalpore bildet sich aus der Membranschleife zwischen S_5 und S_6 und wird als **P-Loop** (*pore loop*) bezeichnet.

An der Membran von Nervenzellen kommt es zum Einstrom von Na^+-Ionen, sobald die Membran zum sog. Schwellenpotenzial von etwa –50 mV depolarisiert wird. Dadurch wird innerhalb von etwa 1 ms ein Aktionspotenzial ausgelöst. Die intrazelluläre Domäne zwischen der dritten und vierten Untereinheit verschließt den offenen Na^+-Ionenkanal von innen und führt zur Inaktivierung. Eine wichtige Folge der Inaktivierung des Na^+-Ionenkanals ist die etwa 1 ms andauernde Refraktärzeit der Membran, in der selbst große Depolarisationen keine Erregung auslösen können. K^+-Ionenkanäle werden z. B. nach vorausgegangener Depolarisation aktiviert. K^+ fließt nach außen und führt zur Repolarisation der Membran.

5.1.2 Ligandengesteuerte Ionenkanäle

Ligandengesteuerte Ionenkanäle – auch **ionotrope Rezeptoren** genannt – besitzen in ihren extrazellulären Domänen eine Bindungsstelle für Neurotransmitter. Neurotransmitter werden in Vesikeln von Nervenendigungen gespeichert und durch Exozytose freigesetzt. Neurotransmitter werden enzymatisch abgebaut und von der präsynaptischen Endigung oder von Gliazellen wieder aufgenommen. Im zentralen Nervensystem werden unterschieden:

- $GABA_A$-Rezeptoren (GABA: γ-Aminobuttersäure),
- Glycinrezeptoren,
- NMDA-Rezeptoren (NMDA: *N*-Methyl-D-Aspartat): NR_1, NR_{2A}, NR_{2B}, NR_{2C}, NR_{2D}, NR_{3A}, NR_{3B},
- AMPA-Rezeptoren (AMPA: α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure): $GluR_1$, $GluR_2$, $GluR_3$, $GluR_4$,
- Kainat-Rezeptoren: KA_1, KA_2, $GluR_5$, $GluR_6$, $GluR_7$,
- nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR),
- Serotonin-(5-HT3)-Rezeptoren (5-HT: 5-Hydroxytryptamin).

Ligandengesteuerte Ionenkanäle bestehen aus fünf (z. B. $GABA_A$) oder vier (z. B. GluR) Untereinheiten. Die meisten ligandengesteuerten Ionenkanäle besitzen vier die Membran durchspannende α-Helices (M_1–M_4), wobei die jeweils zweite Membrandomäne (M_2) den wassergefüllten Ionenkanal umschließt (z. B. $GABA_A$, ▪ Abb. 5.1a). Eine Ausnahme bilden die GluR (Madden 2002), bei denen M2

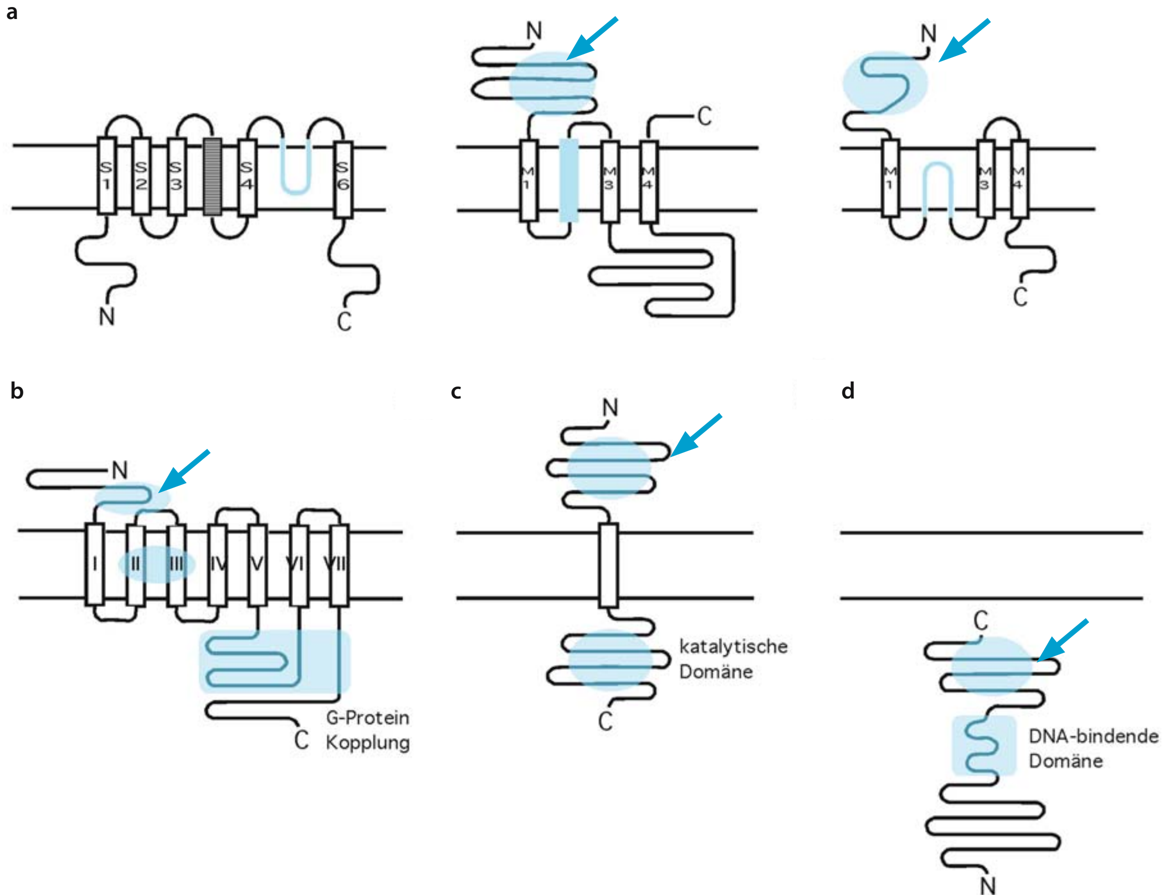


Abb. 5.1. Struktur von Ionenkanälen und Rezeptoren. Die aminoterminalen und die carboxyterminalen Enden der Proteine sind mit *N* bzw. *C* gekennzeichnet. Der Extrazellulärraum ist *oben*, der Intrazellulärraum *unten*. **a** Untereinheiten spannungsabhängiger Ionenkanäle. (*1*) S_1–S_6 membrandurchspannende α-Helices, S_4 Spannungssensor, Membranschleife zwischen S_5 und S_6: Kanalpore (P-Loop); (*2*) und (*3*) *Pfeil* Bindungsstelle für den Agonisten, M_1–M_4 Membranregionen, M_2 Kanalpore, als transmembranäres Protein ($GABA_A$) oder als P-Loop (Glutamat). **b** Untereinheit eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors. *I–VII* α-helikale Transmembrandomänen (TM). Der Agonist bindet zwischen den transmembranären Helices oder an die N-terminale Domäne, das G-Protein in allen Fällen an die dritte intrazelluläre Schleife. **c** Rezeptor für neurotrophe Faktoren mit einer α-helikalen TM, intrazellulär: katalytische Domäne der Tyrosinkinase. **d** Steroidrezeptoren sind intrazelluläre, nichtmembrangebundene Rezeptoren mit einer hormonbindenden Domäne am C-Terminus und einer DNA-bindenden Domäne in der Mitte des Moleküls

nicht transmembranär ist, sondern als P-Loop die Kanalpore bildet (Abb. 5.1a). Dies hat zur Folge, dass ihre C-terminalen Regionen intrazellulär lokalisiert sind. Wenn ein Rezeptor aus identischen Untereinheiten aufgebaut wird, spricht man von homomerer Assemblierung. Meist sind ionotrope Rezeptoren jedoch aus unterschiedlichen Untereinheiten aufgebaut (heteromere Assemblierung).

Bei ligandengesteuerten Ionenkanälen befinden sich die Bindungsdomäne für den Neurotransmitter (den Liganden oder Agonisten) und der Ionenkanal auf derselben Untereinheit. Agonistenbindung und Ionenkanalöffnung geschehen innerhalb weniger Millisekunden. Die Ligand-Rezeptor-Interaktion führt meist zur Öffnung des Ionenkanals. Erregende Neurotransmitter (z. B. Glutamat) vermitteln den postsynaptischen Einstrom positiv geladener Ionen, die die Membran depolarisieren. Dieser Einstrom kann als exzitatorisches postsynaptisches Potenzial (**EPSP**) registriert werden. Durch Öffnung von Chloridkanälen entsteht ein Strom von negativ geladenen Cl^--Ionen, der das vorhandene Membranpotenzial hyperpolarisiert und damit einer Erregung entgegenwirkt. GABA vermittelt durch Öffnung des $GABA_A$-Rezeptorkanals einen Cl^--Einstrom und damit ein inhibitorisches postsynaptisches Potenzial (**IPSP**). Bei lang andauernder Agonistenexposition werden die Kanalöffnungen nach einem anfänglichen Maximum schnell seltener, es tritt **Desensitisierung** ein. Die Desensitisierung ist ein Charakteristikum von ligandengesteuertern Ionenkanälen und läuft bei verschiedenen Kanaltypen mit sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit ab. Die Desensitisierung nimmt Einfluss auf die Kinetik der rezeptorvermittelten Ströme und verhindert zu große und zu lang anhaltende Aktivierungen.

5.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, auch **metabotrope Rezeptoren** genannt, gehören zu den membranständigen Rezeptoren, die über G-Proteine (guaninnukleotidbindende Proteine) **intrazelluläre Effektoren** aktivieren. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren werden nach Art ihrer Liganden in drei Familien eingeteilt:

1. Rhodopsinrezeptoren (Liganden u. a. Adenosin, Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Histamin, Opioide, Muskarin),
2. Peptidhormonrezeptoren (Liganden u. a. Glucagon, Sekretin, Somatostatin),
3. metabotrope Glutamat- und $GABA_B$-Rezeptoren.

Die Neurotransmitter Glutamat und GABA aktivieren Ionenkanäle sowohl direkt (▶ 5.1.2) als auch indirekt durch Aktivierung eines G-Proteins.

5.2.1 Struktur der Rezeptoren, G-Proteine und Agonistenbindung

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind charakterisiert durch

- sieben α-helikale Transmembrandomänen (I–VII, deshalb auch 7TM-Rezeptoren genannt),
- eine extrazelluläre N-terminale Domäne,
- eine intrazelluläre C-terminale Domäne sowie
- je drei extra- und intrazelluläre Schleifen (▣ Abb. 5.1b).

Lange Zeit ging man davon aus, dass funktionelle G-Protein-gekoppelte Rezeptoren aus einer einzigen Untereinheit bestehen. Molekularbiologische Untersuchungen am $GABA_B$-Rezeptor Ende der 1990-er Jahre zeigten zum ersten Mal, dass G-Protein-gekoppelte Rezeptoren dimerisieren können (Kuner et al. 1999; Bettler u. Tiao 2006). Während $GABA_B$-Rezeptoren nur als Dimer funktionell sind, werden andere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren durch Dimerisierung nur in ihren pharmakologischen Eigenschaften modifiziert. Dimerisierung findet sowohl innerhalb einer Familie als auch zwischen unterschiedlichen Familien G-Protein-gekoppelter Rezeptoren statt (z. B. κ/δ-Dimer bei Opioidrezeptoren oder Dimerisierung von Dopamin- und Somatostatinrezeptoren (Bouvier 2001). In allen Fällen bindet das G-Protein an die dritte, besonders lange intrazelluläre Schleife.

Die meisten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren können mit mehreren G-Protein-Klassen interagieren. Bisher wurden 23 α-, 6 β- und 12 γ-Untereinheiten identifiziert, die aufgrund ihrer Aminosäuresequenz und ihrer Funktion vier G-Protein-Klassen zugeordnet werden (G_s, $G_{i/o}$, $G_{q/11}$ und G_{12}).

Die Ligandenbindung an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren ist strukturabhängig. Wenn die extrazelluläre N-terminale Domäne des Rezeptors kurz ist (z. B. Dopamin- oder Serotoninrezeptoren) bindet der Agonist in der Membran zwischen den transmembranären Helices. Wenn die N-terminale Domäne lang ist (z. B. metabotrope Glutamat- und $GABA_B$-Rezeptoren), bindet der Agonist an diese Domäne. Die Agonistenbindung an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren induziert eine Konformationsänderung, wodurch die Wahrscheinlichkeit der Interaktion zwischen dem Rezeptor und dem G-Protein erhöht wird. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren können aber auch in Abwesenheit des Agonisten konstitutiv aktiv sein, und tatsächlich konnten bereits etliche **inverse Agonisten** identifiziert werden, die den Anteil konstitutiv aktiver Rezeptoren erniedrigen und damit, im Gegensatz zum Agonisten, eine negative Wirkung haben (Seifert u. Wenzel-Seifert 2002).

5.2.2 Signaltransduktion bei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren

Die Signalübertragung bei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren erfolgt **langsamer** als bei den Ionenkanälen, nämlich im Sekunden- bis Minutenbereich, was aufgrund der nachfolgend beschriebenen Schritte verständlich wird.

Heterotrimere G-Proteine, die aus drei Untereinheiten α, β und γ bestehen, sind in der Membran frei beweglich und können deshalb mit verschiedenen Rezeptoren und Effektoren interagieren. Im Ruhezustand ist das G-Protein nicht an den Rezeptor gebunden. Seine α-Untereinheit trägt ein Guanosindiphosphat (GDP). Bei Wechselwirkung des G-Proteins mit dem Rezeptor wird GDP (Guanosindiphosphat) zu GTP (Guanosintriphosphat) phosphoryliert. In der Folge kommt es zur Abtrennung des G-Proteins vom Rezeptor und zum Zerfall in seine beiden aktiven Formen:

- eine GTP tragende α-Untereinheit und
- einen β/γ-Komplex.

Die α-Untereinheit und der β/γ-Komplex können jeweils auf unterschiedliche zelluläre Effektorproteine einwirken: entweder auf Ionenkanäle oder auf Enzyme, die intrazelluläre Botenstoffe (Second Messenger) bilden. Durch enzymatische Hydrolyse von GTP zu GDP an der α-Untereinheit, die durch RGS-Proteine (RGS: *regulation of G-protein signaling*) gefördert wird, kehrt die α-Untereinheit in den inaktiven Zustand zurück und verbindet sich wieder mit dem β/γ-Komplex, wodurch der Ruhezustand des G-Proteins wiederhergestellt wird.

5.2.3 Effektoren der G-Proteine

Die Adenylatcyclase, die **cAMP** (zyklisches Adenosinmonophosphat) aus ATP (Adenosintriphosphat) bildet, wird durch die verschiedenen G-Protein-Klassen (▶ 5.2.1) bidirektional kontrolliert, d. h., durch α_s stimuliert und durch $\alpha_{i/o}$ inhibiert. cAMP seinerseits steuert Phosphorylierungsreaktionen von Proteinen, indem es Proteinkinasen vom A-Typ (PKA) aktiviert (Abb. 5.2). Diese Kinasen kommen in vielen Zellen vor. Sie bestehen aus einem Dimer von jeweils zwei regulierenden und zwei katalytischen Untereinheiten. Die regulierenden Untereinheiten binden cAMP und geben hierdurch die katalytischen Untereinheiten frei, die ihrerseits die Proteinphosphorylierung steuern, indem sie Phosphatreste auf die OH-Gruppe bestimmter Aminosäurereste (Serin, Threonin) übertragen. Letztendlich vermitteln die so phosphorylierten Proteine die physiologischen Effekte. Auch die Wirkung von cAMP wird ständig kontrolliert, indem einerseits cAMP über eine Phosphodiesterase zu 5'-AMP gespalten und andererseits die cAMP-vermittelte Proteinphosphorylierung durch Phosphatasen rückgängig gemacht wird.

Die Phospholipase C (PLC-β, -γ, -δ, -ε) ist eine membrangebundene Phosphodiesterase, die durch αq aktiviert wird und Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2) in die beiden Second Messenger Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3) und Diacylglycerin (DAG) spaltet (Abb. 5.2). IP_3 ist wasserlöslich, wird ins Zytosol freigesetzt und aktiviert den IP_3-Rezeptor in der Membran des endoplasmatischen Retikulums. Der IP_3-Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Ca^{2+}-Ionenkanal, der Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern ins Zytosol freisetzt. Dort kann Ca^{2+} z. B. an Calmodulin binden, und Ca^{2+}/Calmodulin-abhängige Kinasen oder Phosphatasen aktivieren. IP_3 wird mit einem komplexen Mechanismus zunächst zu Inositol-1,3,4,5-tetraphosphat (IP_4) phosphoryliert und schließlich wieder in PIP_2 überführt. DAG stimuliert die Proteinkinase C (PKC). PKC und PKA (s. oben) phosphorylieren dann ihrerseits Proteine:
- Ionenkanäle,
- Rezeptoren,
- Transporter,
- Enzyme oder
- Proteine des Zytoskeletts.

Da die Aktivierung der PKC Ca^{2+}-abhängig ist, verstärkt eine erhöhte intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration die Kinaseaktivierung durch DAG. Auf diese Weise unterstützen sich DAG und das durch IP_3 freigesetzte Ca^{2+} in ihrer Wirkung.

Auch Ionenkanäle können durch den β/γ-Komplex von G-Proteinen moduliert werden, insbesondere spannungsabhängige K^+- und Ca^{2+}-Kanäle (Abb. 5.2). Die durch $GABA_B$-Rezeptoraktivierung entstehenden β/γ-Komplexe aktivieren entweder postsynaptische K^+-Kanäle und vermitteln inhibitorische postsynaptische Potenziale oder inhibieren präsynaptische Ca^{2+}-Kanäle, wodurch die Transmitterfreisetzung gehemmt wird.

5.2.4 Interaktionen mit anderen Rezeptorklassen

Neuere Studien beschreiben eine direkte Interaktion intrazellulärer Domänen von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit den intrazellulären Domänen von Ionenkanälen, z. B. des Dopamin-D_5- mit dem $GABA_A$-Rezeptor und des Dopamin-D_1- mit dem NMDA-Rezeptor (Salter 2003; Abb. 5.2). Die Dopamin-Glutamat-Interaktion

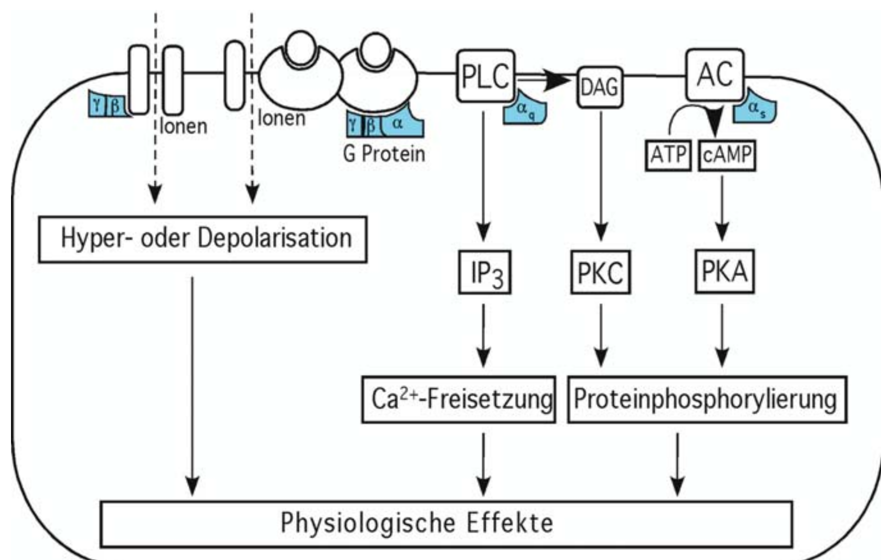


Abb. 5.2. Ionenkanäle und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. α, β, γ Untereinheiten heterotrimerer G-Proteine, α_s die Adenylatcyclase (*AC*) aktivierende Untereinheit, α_q die Phospholipase C (*PLC*) aktivierende Untereinheit, *DAG* Diacylglycerin, *IP_3* Inositoltrisphosphat, *cAMP* zyklisches AMP, *PKA* Proteinkinase A. Spannungsabhängige und ligandengesteuerte Ionenkanäle können Membranen hyper- oder depolarisieren; β/γ-Komplexe aktivieren oder hemmen spannungsabhängige Ionenkanäle. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren modulieren ionotrope Rezeptoren und umgekehrt (*Überlappung* der Rezeptoren im Bild). Weitere Erklärungen s. Text

verspricht neue pharmakologische Strategien in der Psychiatrie (de Bartolomeis et al. 2005).

Stimulation der Dopaminrezeptoren inhibiert G-Protein-unabhängig die Ionenströme durch die ionotropen Rezeptoren, und in beiden Fällen ist diese Interaktion bidirektional. Die Stimulation der ionotropen Rezeptoren verändert auch die Signaltransduktion der jeweiligen Dopaminrezeptoren. Die Interaktionen von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren sind nicht nur auf ionotrope Rezeptoren beschränkt, sondern zeigen sich auch mit Rezeptor-Tyrosinkinasen, die auf diese Weise ligandenunabhängig aktiviert werden (**Transaktivierung durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**) (Shah u. Catt 2004).

5.2.5 Desensitisierung

Desensitisierung ist ein wichtiger Inaktivierungsmechanismus G-Protein-gekoppelter Rezeptoren. Man unterscheidet zwischen einer **homologen, agonistspezifischen** Desensitisierung und einer **heterologen, nichtagonistspezifischen** Desensitisierung. Bei der homologen Desensitisierung wird nur der agonistbesetzte Rezeptor zunächst durch eine G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinase (GRK) phosphoryliert. Diese Phosphorylierung erhöht die Bindungsfähigkeit des G-Protein-gekoppelten Rezeptors für **β-Arrestine**, wodurch eine Interaktion mit dem korrespondierenden G-Protein behindert wird. Die phosphorylierten Rezeptoren werden internalisiert. Bei der heterologen Desensitisierung können die durch cAMP und DAG regulierten Kinasen PKA und PKC eine Phosphorylierung aller G-Protein-gekoppelten Rezeptoren bewirken. Somit ist die heterologe Desensitisierung weder ligandenabhängig noch rezeptorspezifisch.

5.3 Neurotrophe Faktoren (Protein-Tyrosinkinase)

Zu den wichtigsten neurotrophen Faktoren in Säugetieren zählen

- Neurotrophine (NT): NGF (*nerve growth factor*), BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), NT-3 und NT-4/5,
- ihre Vorläufer (Pro-Neurotrophine, Pro-NT),
- Liganden der GDNF-Familie (*glial cell-line-derived neurotrophic factor*),
- CNTF (*ciliary neurotrophic factor*).

Ihre physiologischen Funktionen sind breit gestreut und schließen die Entwicklung des Nervensystems, seine Proliferation, Differenzierung, das Neuritenwachstum, Überleben, Apoptose, Synaptogenese und synaptische Plastizität ein. Sie wirken außerdem bei neuronaler Regeneration und Immunvorgängen mit und sind ein Beispiel für die enge Verzahnung von Nerven- und Immunsystem. Einige Effekte von neurotrophen Faktoren hängen nicht von der Proteinbiosynthese ab und erscheinen innerhalb von Sekunden bis Minuten, während andere Effekte verzögert auftreten, da in diesen Fällen die Genexpression durch Kontrolle von Transkriptionsfaktoren reguliert wird (Lu et al. 2005).

5.3.1 Neurotrophine und ihre Rezeptoren

Neurotrophine (NT) sind kleine basische Proteine, die aus Pro-NT gebildet werden (Reichardt 2006). In der aktiven Form stellen NT nichtkovalent gebundene Homodimere dar (Abb. 5.3). Sie binden an zwei verschiedene Rezeptortypen:

- die Trk-Rezeptoren und
- den p75-Neurotrophinrezeptor ($p75^{NTR}$).

Bei den Trk-Rezeptoren werden TrkA, TrkB und TrkC unterschieden, die von drei verschiedenen Genen kodiert werden und zu den Rezeptorprotein-Tyrosinkinasen zählen. NGF bindet ausschließlich an TrkA-Rezeptoren; BDNF und NT-4/5 binden ausschließlich an TrkB-Rezeptoren; NT-3 bindet bevorzugt an TrkC-Rezeptoren. Alle vier NT binden mit gleicher Affinität an $p75^{NTR}$ als an die Trk-Rezeptoren. Die Pro-NT binden mit hoher Affinität an $p75^{NTR}$.

$p75^{NTR}$ gehört zur Gruppe der TNF(Tumornekrosefaktor)-Rezeptorsuperfamilie und besitzt eine extrazelluläre Bindungsdomäne, eine Transmembranregion und eine zytoplasmatische Domäne (Abb. 5.3). $p75^{NTR}$-abhängige Aktivierung des nukleären Faktors κB (NF-κB) kann das Überleben induzieren, während Effektorinteraktionen mit der intrazellulären Todesdomäne (*death domain*) des $p75^{NTR}$ den Zelltod (Apoptose) induziert (Nykjaer et al. 2005). Letzteres geschieht durch Aktivierung der JNK1–3 (die c-Jun N-terminal phosphorylierenden Kinasen), die auch als **stressaktivierte Proteinkinasen** bezeichnet werden und zu den MAP-Kinasen (mitogenaktivierten Proteinkinasen) zählen. Tatsächlich wird $p75^{NTR}$ unter pathologischen Bedingungen einschließlich Epilepsie und Neurodegeneration exprimiert (Dechant u. Barde 2002), und die an $p75^{NTR}$ hochaffin bindenden Pro-Neurotrophine werden z. B. bei Läsionen freigesetzt und wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen (Barde 2004).

Die Trk-Rezeptoren zeigen alle denselben Grundaufbau: eine extrazelluläre Region mit der Bindungsdomäne für die Neurotrophine, eine einzige, α-helikale Transmembranregion und eine intrazelluläre Region, die die katalytische Domäne der Tyrosinkinase beinhaltet und das extrazelluläre Signal an intrazelluläre Zielproteine übermittelt (Abb. 5.1c und Abb. 5.3).

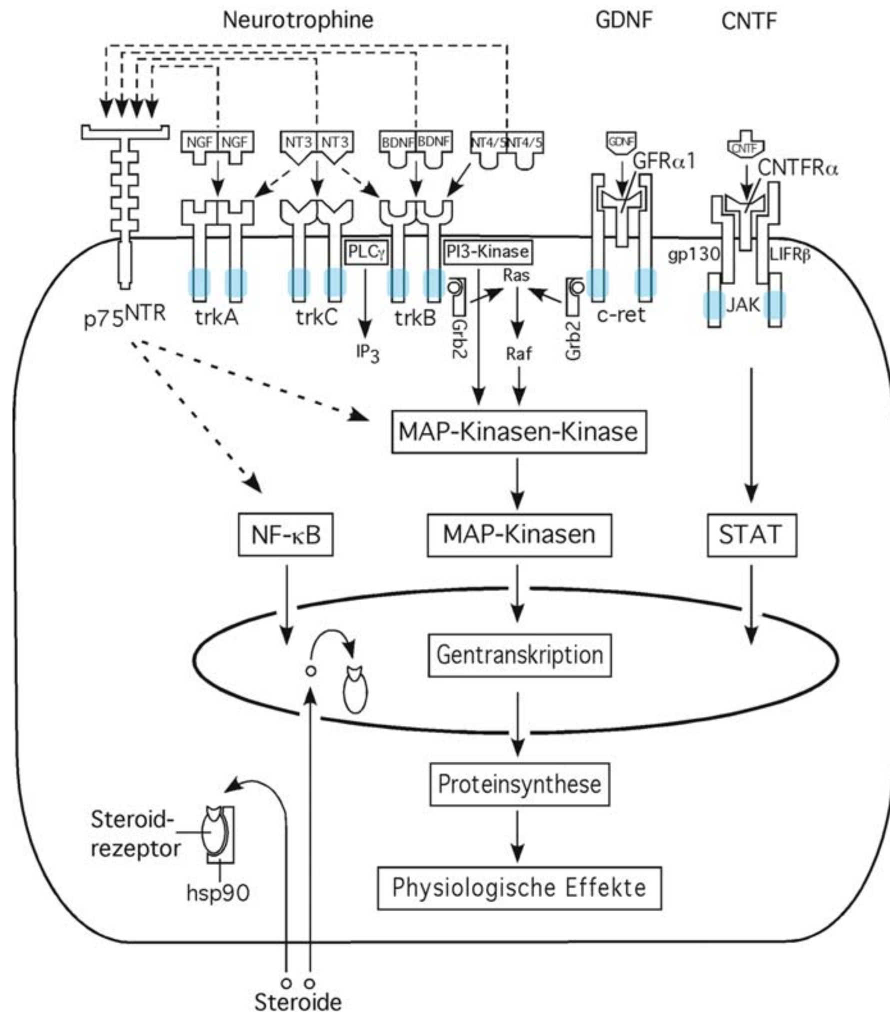


Abb. 5.3. Rezeptoren für neurotrophe Faktoren und Steroidrezeptoren. Homodimere Neurotrophine binden hochaffin (*durchgezogene Linien*) oder niederaffin (*gestrichelte Linien*) an Trk-Rezeptoren oder $p75^{NTR}$. GDNF und CNTF binden zunächst an glykolipidverankerte Rezeptoren ($GFR\alpha_1$ bzw. CNTFRα), bevor diese an ein Homodimer (c-ret) bzw. ein Heterodimer (gp130 und LIFRβ) binden. Nur Trk und Ret sind Tyrosinkinasen, während das Heterodimer aus gp130 und LIFRβ Tyrosinkinasen (*JAK*) assoziiert. Über Adaptermoleküle wie Grb2 werden Signalkaskaden initiiert (PLCγ, Ras-MAP, P13-Kinase), an deren Ende die Expression von Zielgenen reguliert wird. Steroide aktivieren nukleäre oder zytoplasmatische Rezeptoren; Abkürzungen s. Text

Die Dimerisierung von zwei Trk-Rezeptor-Tyrosinkinasen nach Agonistenbindung ist der entscheidende Schritt der Rezeptoraktivierung. Dadurch sind sowohl die extrazellulären als auch die intrazellulären Regionen der beiden Rezeptoren in räumlicher Nähe, und es kommt zur gegenseitigen Phosphorylierung an Tyrosinresten der beiden Kinasedomänen. Diese **Autophosphorylierung** führt zur Aktivierung der Kinasen, wodurch weitere Tyrosinreste außerhalb der katalytischen Domäne phosphoryliert werden. Die zuletzt phosphorylierten Tyrosinreste der aktivierten Rezeptoren werden im nächsten Schritt der Signaltransduktion von **Adapterproteinen** erkannt, die charakteristische SH2(src-Homologie)-Domänen enthalten, z. B. Shc oder Grb2 (*growth factor receptor-bound protein-2*). Grb2 oder andere SH2-Proteine lagern sich an einen aktivierten Rezeptor an, werden ihrerseits an bestimmten Tyrosinresten phosphoryliert und initiieren die Signalkaskaden von PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-3-Kinase), PLC-γ oder Ras-MAP-Kinasen. Grb2 rekrutiert den Guaninnukleotidaustauschfaktor SOS (*son of sevenless*) zur Zellmembran. SOS aktiviert Ras, indem es GDP gegen GTP austauscht. Aktiviertes Ras rekrutiert Raf, die erste von mehreren Serin/Threonin-Kinasen, die eine Phosphorylierungskaskade anstößt, an deren Ende die MAP-Kinasen aktiviert werden (Abb. 5.3). Zu den MAP-Kinasen zählen die durch extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 und 2 (ERK 1,2), JNK 1–3 und die p38-MAP-Kinasen. Nach der Translokation der phosphorylierten MAP-Kinasen in den Zellkern phosphorylieren sie dort einen Transkriptionsfaktor (z. B. Elk-1, c-Myc, c-Fos, c-Jun) und regulieren die Expression bestimmter Zielgene.

Neben dem oben beschriebenen Einfluss der Neurotrophine auf die Genexpression sind Neurotrophine auch bekannt als synaptische Modulatoren. BDNF wird aktivitäts- und Ca^{2+}-abhängig freigesetzt und kann Ionenkanäle aktivieren (Lessmann et al. 2003).

5.3.2 GDNF

Die Liganden der GDNF-Familie (GDNF, Neurturin, Artemin und Persephin) gehören zur TGFβ(*transforming growth factor* β)-Superfamilie und binden zunächst an

jeweils spezifische glykolipidverankerte GDNF-Rezeptoren α_{1-4} (GFRα_{1-4}) (Airaksinen u. Saarma 2002). Erst dann kommt es zur Komplexbildung mit einem Homodimer der Ret-Tyrosinkinase und zu ihrer Tyrosinphosphorylierung. Die phosphorylierten Ret-Rezeptoren interagieren zum Teil mit den gleichen SH2-Proteinen wie die Trk-Rezeptoren (s. oben).

5.3.3 CNTF

CNTF gehört zu einer Familie von hämatopoetischen Cytokinen, zu denen auch LIF (*leukemia inhibitory factor*) und Interleukin-6 (IL-6) gehören. CNTF bindet an den CNTF-Rezeptor-α (CNTFRα), ähnlich wie z. B. GDNF an GFRα. Zur Signaltransduktion bindet der CNTF-CNTFRα-Komplex an ein Heterodimer der beiden Tyrosinkinasen gp130 und LIF-Rezeptor-β (LIFRβ), welche ähnlich wie die Trk-Rezeptoren nach Agonistenbindung dimerisieren, aber keine eigene Tyrosinkinaseaktivität besitzen (▣ Abb. 5.3). Bei Ligandenbindung assoziieren die zytosolischen JAK-Kinasen (Januskopfkinasen oder *just another kinase*) an die dimerisierten gp130/LIFRβ-Rezeptoren. JAK-Kinasen phosphorylieren sich selbst und die Rezeptoren. Daraufhin können die STAT-Proteine (*signal transducers and activators of transcription*) als SH2-Proteine an den Rezeptor gebunden und phosphoryliert werden. Nach der Translokation der phosphorylierten STAT-Proteine in den Zellkern wird die Expression bestimmter CNTF-spezifischer Zielgene aktiviert.

5.4 Steroidrezeptoren

Steroidrezeptoren sind intrazelluläre nichtmembrangebundene Rezeptoren, die Steroide binden und dadurch aktiviert werden. Neuerdings zeigte sich, dass Steroidrezeptoren auch ligandenunabhängig durch Second Messenger aktiviert werden können (Mani 2006). Zu den Hormonen zählen Glucokortikoide, Mineralokortikoide, Androgene, Östrogene, Progesterone und Vitamin D, die durch die Plasmamembran oder weiter durch die Kernmembran diffundieren und an ihre Rezeptoren binden (▣ Abb. 5.3). Die Östrogen- und Progesteronrezeptoren sind weitgehend im Zellkern lokalisiert. Die Glucokortikoid-und Mineralokortikoidrezeptoren sind hauptsächlich im Zytosol lokalisiert, wo sie an das Chaperon hsp90 (90-kDa-Hitzeschockprotein) gebunden sind.

Die wichtigen **Domänen** der Steroidrezeptoren sind (▣ Abb. 5.1d):

- zwei transaktivierende Domänen (N- und C-terminal),
- die DNA-bindende Domäne (mit Zinkfingern),
- die nukleäre Lokalisationsdomäne,
- die hormonbindende Domäne.

Die Hormonbindung an Rezeptoren im Zytosol führt zur Dissoziation vom Chaperon, zur Freilegung eines nukleären Transportsignals und zur Translokation des Hormon-Rezeptor-Komplexes in den Zellkern. Dort binden die Hormon-Rezeptor-Komplexe als Transkriptionsfaktoren an spezifische DNA-Sequenzen – so genannte steroidresponsive Elemente (SRE) – in der Promotorregion des zu regulierenden Gens und aktivieren oder hemmen die DNA-Transkription. Steroide vermitteln nicht nur diese genomischen Effekte, sondern auch nichtgenomische Effekte durch Modulation von Neurotransmitterrezeptoren wie $GABA_A$ oder 5-HT_3 und regulieren damit auch die neuronale Erregbarkeit (Belelli u. Lambert 2005).

Literatur

Airaksinen MS, Saarma M (2002) The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. Nature Rev Neurosci 3: 383–394

Barde YA (2004) Death of injured neurons caused by the precursor of nerve growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 101: 5703–5704

Belelli D, Lambert JJ (2005) Neurosteroids: endogenous regulators of the $GABA_A$ receptor. Nature Rev Neurosci 6: 565–575

Bettler B, Tiao JY (2006) Molecular diversity, trafficking and subcellular localization of $GABA_B$ receptors. Pharmacol Ther 110: 533–543

Boron W, Boulpaep EL (2003) Medical physiology: a cellular and molecular approach. Saunders, Philadelphia, PA

de Bartolomeis A, Fiore G, Iasevoli F (2005) Dopamine-glutamate interaction and antipsychotics mechanism of action: implication for new pharmacological strategies in psychosis. Curr Pharm Des 11: 3561–3594

Dechant G, Barde YA (2002) The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. Nature Neurosci 5: 1131–1136

Hille B (2001) Ion channels of excitable membranes, 3rd edn. Sinauer, Sunderland, MA

Kuner R, Kohr G, Grunewald S, Eisenhardt G, Bach A, Kornau HC (1999) Role of heteromer formation in $GABA_B$ receptor function. Science 283: 74–77

Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M (2003) Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. Prog Neurobiol 69: 341–374

Lu B, Pang PT, Woo NH (2005) The yin and yang of neurotrophin action. Nature Rev Neurosci 6: 603–614

Madden DR (2002) The structure and function of glutamate receptor ion channels. Nature Rev Neurosci 3: 91–101

Mani SK (2006) Signaling mechanisms in progesterone-neurotransmitter interactions. Neuroscience 138: 773–781

Miller C (2006) ClC chloride channels viewed through a transporter lens. Nature 440: 484–489

Nykjaer A, Willnow TE, Petersen CM (2005) p75NTR – live or let die. Curr Opin Neurbiol 15: 49–57

Rang H, Dale M, Ritter JM, Moore P (2003) Pharmacology, 5th edn. Churchill Livingstone, Oxford

Reichhardt LF (2006) Neurotrophin-regulated signaling pathways. Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci 361: 1545–1564

Salter MW (2003) D1 and NMDA receptors hook up: expanding on an emerging theme. Trends Neurosci 26: 235–237

Seifert R, Wenzel-Seifert K (2002) Constitutive activity of G protein-coupled receptors: cause of disease and common property of wild-type receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 366: 381–416

Shah BH, Catt KJ (2004) GPCR-mediated transactivation of RTKs in the CNS: mechanisms and consequences. Trends Neurosci 27: 48–53

6 Verhaltenspharmakologie

Verhaltenspharmakologie – Eine Übersicht

Eberhard Fuchs

Pharmakologie und Neurowissenschaften stehen in enger Beziehung zueinander. Pharmaka, die auf neuartige und unerwartete Weise Hirnaktivitäten und Verhalten verändern, ermöglichen einen völlig neuen Einblick in die Organisation und Arbeitsweise des Gehirns. Daher hat das Wechselspiel zwischen der Entwicklung und therapeutischen Verwendung von Psychopharmaka sowie der Aufklärung der Funktionsweise des Gehirns und der Steuerung von Verhalten entscheidend zur rasanten Entwicklung der Neurowissenschaften beigetragen, die vor etwa 50 Jahren eingesetzt hat und bis heute fortdauert.

Die Verhaltenspharmakologie ist eine relativ junge, tierexperimentelle Forschungsrichtung, die primär in den angelsächsischen Ländern entwickelt wurde. Ihre Methoden und Techniken erlauben eine Beschreibung und Quantifizierung der Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Verhalten. Dabei ist zu beachten, dass Pharmaka Verhaltensabläufe und -formen nur innerhalb des artspezifischen Repertoires modifizieren können. Messungen der durch Pharmaka induzierten Verhaltensänderungen sind komplizierte Vorgänge, da sie durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst oder gestört werden können. Dazu gehören Art und genetischer Hintergrund der Tiere, ihre individuelle Vorerfahrung, Geschlecht und Alter, aber auch die Art der Applikation (oral oder Injektion) und die verabreichte Dosis.

Viele Paradigmen der verhaltenspharmakologischen Forschung quantifizieren artspezifische Verhaltensweisen. **Artspezifisches Verhalten** umfasst Verhaltensweisen, die nahezu alle Individuen einer Art zeigen, zumindest Artgenossen gleichen Alters und gleichen Geschlechts. Zu den häufig untersuchten artspezifischen Verhaltensweisen und deren Modulation durch Pharmaka gehören

- Körperpflege (*grooming*),
- lokomotorische Aktivität,
- Nahrungsaufnahme,
- Sexualverhalten,
- Aggressions- und Defensivverhalten.

Eine wichtige Rolle bei der Untersuchung von Psychopharmaka spielen Lernparadigmen (klassische und operante Konditionierung) und zunehmend »seminatürliche« Testsysteme wie z. B. das radiale Labyrinth oder das Morris-Wasserlabyrinth. Ausführliche Beschreibungen der heute für Verhaltenstudien verwendeten Testsysteme finden sich in einer Reihe von Lehr- und Handbüchern (z. B. Poling u. Byrne 2000; van Haren 1993).

Die nachstehenden Ausführungen haben zum Ziel, ausgewählte Aspekte moderner verhaltenspharmakologischer Forschungsansätze darzustellen. Untersuchungen an Tieren werden vorgenommen, wenn In-vitro-Systeme die gestellten Fragen nicht hinreichend beantworten können oder ethische Gründe Untersuchungen am Menschen nicht erlauben. Tiermodelle werden fälschlicherweise oft als die verkleinerte Darstellung des menschlichen Organismus, seines Gehirns und dessen Leistungsfähigkeit verstanden. Wozu Tiere modellhaft eingesetzt werden können, wird in den anschließenden Abschnitten diskutiert.

Die **Biotelemetrie** ist in den letzten Jahren zu einer wichtigen Methode für die Erfassung bioelektrischer und physiologischer Kenngrößen, aber auch von Verhaltensparametern geworden. Spezielle Techniken wie In-vivo-Telemetrie (▶ 6.8), In-vivo-Elektrophysiologie (▶ 6.9) und EEG-Messungen (▶ 6.10) werden vorgestellt. Mit der Mikrodialyse (▶ 6.11) lassen sich am frei beweglichen Tier die Freisetzung chemischer Botenstoffe im Gehirn verfolgen.

Aufgrund einer bemerkenswerten technischen Entwicklung, die eng mit den Fortschritten in der Computertechnologie verbunden war, ist es heute möglich, das intakte, lebende Gehirn zu untersuchen. Räumlich auflösende oder bildgebende Verfahren liefern Bilder des Gehirns von Mensch und Tier, die sowohl anatomische als auch funktionelle Aspekte sichtbar machen. Beispiele der nichtinvasiven In-vivo-Bildgebung sind in ▶ 6.12 zusammengefasst.

Tiermodelle

Ulrich Schmitt

6.1 Allgemeine Charakteristika

Tiermodelle dienen der Untersuchung wissenschaftlicher Sachverhalte dort, wo In-vitro-Ansätze keine hinreichenden Antworten geben können oder wo es aus ethischen, moralischen oder anderen Gründen nicht möglich ist, diese Fragen am Menschen selbst zu untersuchen. Der Begriff des (Tier)Modells (▫ Box) wird für ein äußerst vielfältiges Methodenspektrum verwendet, speziell in den modernen Neurowissenschaften. Dies geschieht dabei oft fälschlicherweise, da Modelle gerne als kleine Nachbildungen von großen Systemen gesehen werden. So wird das Tiermodell oft als die verkleinerte Darstellung des menschlichen Organismus im Tier verstanden. Dass sich hinter dieser falschen Sichtweise aber nur ein geringer Teil dessen verbirgt, wozu und wie Tiermodelle eingesetzt werden, und welche Kriterien sie erfüllen müssen, soll nachfolgend dargestellt werden.

Box

Was ist ein (Tier)Modell?

Ausgehend von einem abstrakten Modellbegriff ist im weitesten Sinne jegliches System A ein Modell für System B, wenn die Untersuchung von A Aufschlüsse zum Verständnis von B zulässt, ohne dass zwischen A und B ein kausaler Zusammenhang besteht. Als Konsequenz daraus sind Tiermodelle z. T. lebende experimentelle Präparationen in einer Spezies, die entwickelt wurden, um Phänomene, die in einer anderen Spezies auftauchen, zu untersuchen. Modelle sind hierbei als Werkzeuge zu betrachten, die je nach Fragestellung eingesetzt werden. Ihre Komplexität hängt vom Zweck oder von der zu lösenden Fragestellung ab.

Eine eingängige **Einteilung** für Tiermodelle lässt sich aus ihrem Anwendungsbereich ableiten. In der (Neuro)-Psychopharmakologie vereinen sich drei Disziplinen, in denen u. a. verhaltensorientierte Tiermodelle Anwendung finden: Neurowissenschaft, Psychologie und Pharmakologie. Daraus ergeben sich drei Klassen von Modellen, in denen das Verhalten von Tieren benutzt wird zur Darstellung von

1. Gehirnfunktionen (Neurowissenschaft),
2. psychologischen Prozessen (Psychologie),
3. Substanzwirkungen (Pharmakologie).

Diese drei Klassen lassen sich als verhaltensorientierte Bioassays, Simulationen und Screening-Tests bezeichnen (Willner 1991).

6.2 Klassifikation von Verhaltensmodellen

6.2.1 Screening-Tests

Screening-Tests beziehen sich auf Substanzwirkungen; sie werden einzig für das Entdecken neuer Medikamente entwickelt und eingesetzt und lassen dabei zwei unterschiedliche Strategien erkennen:

1. Überprüfung anhand der **Wirkung**: Hier wird nach Substanzen mit einer bestimmten klinischen Wirkung gesucht. Screening-Tests dieser Art entdecken wirksame Substanzen unabhängig von ihrem Wirkmechanismus, mit dem Vorteil, dass neue Wirkprinzipien gefunden werden können.
2. Überprüfung bezüglich spezifischer **biochemischer Mechanismen** als Ziel der Substanzwirkung: Sie ist sinnvoll, wenn der Wirkmechanismus von Substanzen bekannt ist. Diese biochemisch-mechanistische Strategie hat den Nachteil, dass sie neue Wirkmechanismen ausschließt, die damit unentdeckt bleiben.

Screening-Tests müssen die mit der Substanzgabe verbundene, erwartete Verhaltensänderung voraussagen können. Dabei sind aber prinzipiell zwei Fehleinschätzungen möglich:

- falsch positiv oder
- falsch negativ.

Falsch positiv bedeutet, dass der Test eine ineffektive Substanz akzeptiert. **Falsch negativ** heißt, dass der Test eine wirksame Substanz verwirft. Während der erste Fehler bei späteren Untersuchungen noch auffallen wird, geht im zweiten Fall die Substanz und damit u. U. ein ganzes Wirkprinzip verloren. Im Rahmen der Aussagekraft eines Screening-Tests sei bedacht, das dieser sich konzeptionell auf die zuverlässige Voraussagekraft im Sinne einer Ja-nein-Antwort beschränkt. Zusätzlich wird an Screening-Tests gerade im Bereich der industriellen Nutzung noch eine Anzahl ökonomischer Ansprüche wie z. B. »schnell«, »preiswert in der Durchführung«, »einfach und verlässlich« usw. gestellt.

6.2.2 Bioassays

Auf Verhaltensänderungen basierende Assays werden üblicherweise benutzt, um Mechanismen veränderter Hirnfunktionen zu untersuchen. Hierbei wird das gesamte Tier als Messgröße zur funktionellen Untersuchung

des zugrunde liegenden Systems innerhalb des Gehirns benutzt. Exakt die gleiche Aussage könnte auch in einer In-vitro-Anordnung getroffen werden. Bioassays bieten aber im Vergleich mehrere Vorteile (◘ Übersicht).

Vorteile von Bioassays gegenüber In-vitro-Systemen

- Verhaltenstests sind **nichtinvasiv**, das Gehirn muss dem Organismus nicht entnommen oder anderweitig zugänglich gemacht werden.
- Verhaltensänderungen zeigen die **Bioverfügbarkeit**, d h. ob die Substanz auch in vivo das Gehirn erreicht.
- Verhaltensmessungen sind **biologische Funktionsmessungen** – viele biochemischen Parameter sind dies aufgrund der künstlichen (In-vitro-) Messbedingungen nicht.
- Verhaltensänderungen beruhen auf der **integrierten Aktivität des gesamten Gehirns**. Sie berücksichtigen alle auftretenden Veränderungen zum Zeitpunkt der Messung.
- Im Ergebnis kann ein Verhaltensassay zwar die Veränderungen innerhalb des Gehirns weniger genau bestimmen, die Aussagen zur **funktionalen Signifikanz der Wirkung** sind aber deutlich besser als beim biochemischen Assay.

6

6.2.3 Simulationen

Nach der Diskussion von Modellen der Substanzwirkung (Screening-Tests) und Modellen der Hirnfunktion (verhaltensorientierte Bioassays) wird deutlich, dass der alltägliche Begriff des »Tiermodells für...« für eine dritte Klasse von Modellen stehen muss: die Simulation (menschlichen Verhaltens).

In einer Simulation wird versucht, ein Symptom, eine Gruppe von Symptomen einer Krankheit oder – als Ausnahme – ein ganzes Syndrom zu simulieren. Hierbei variieren die Methoden gewaltig: Man findet Läsionsmodelle ebenso wie selektive Zucht, die Selektion extremer Individuen, wie auch das Anwenden einer Reihe von Faktoren, die bei der Ätiologie von psychischen Störungen als wichtig erachtet werden. Ziel all dieser Manipulationen ist es, eine oder mehrere Verhaltensweisen zu erzeugen, die als Werkzeuge zur Untersuchung verschiedener Aspekte einer Krankheit genutzt werden können. Wird ein Tiermodell zur Untersuchung menschlichen Verhaltens verwendet, steht dessen Aussagekraft oder Validität diesbezüglich zur Diskussion.

Validität von Simulationen

Modelle sind Werkzeuge und besitzen keinen eigenen inneren Wert; ihr Wert erwächst aus der Aussage, die mit ihnen getroffen werden kann. Schlussfolgerungen aus Simulationen sind sämtlich Hypothesen, die gegen die klinische Bedingung getestet werden müssen. Die Ermittlung der Validität einer Simulation beurteilt sozusagen das Vertrauen, das in die Daten gesetzt werden kann. Die Validität ist somit eine Beurteilung, keine Messung. Diese kann sich auf eine Anzahl von Teilaspekten stützen. In Anlehnung an Paul Willner (1991) können drei übergeordnete Aspekte zur Beurteilung der Validität herangezogen werden:

1. *predictive validity* – Voraussagekraft,
2. *face validity* – Ähnlichkeit,
3. *construct validity* – theoriebasierte Validität.

Predictive validity

Predictive validity bewertet die Vorhersagekraft der Simulation bezogen auf die klinische Situation. Diese Bewertung betrifft meist eine Verhaltensänderung nach Medikamentengabe. Somit ähnelt die Beurteilung der *predictive validity* einer Simulation sehr der Beurteilung eines Screening-Tests. Die *predictive validity* einer Simulation verstärkt sich aber durch die Abbildung sowohl von Verbesserung als auch Verschlechterung und dadurch, dass verschiedene Substanzklassen untersucht werden können. Auch ist die relative Potenz einer Wirkung und deren Korrelation mit der Klinik ein wichtiges Kriterium.

Face validity

Face validity bezieht sich auf die Bewertung äußerlicher Ähnlichkeiten zwischen der Simulation und den pathologischen Gegebenheiten. Sie setzt ein sehr gutes Verständnis der Krankheit voraus und ist deshalb sehr häufig nur symptombezogen; dabei wird durch Simplifizierung fehlendes Wissen kompensiert. Die Validität einer Simulation verringert sich mit Abnahme der Spezifität des Verhaltens: Eine Simulation ist offensichtlich weniger valide, wenn das dargestellte Symptom mehreren Krankheiten zugeordnet werden kann. Ein zusätzliches wichtiges Kriterium für die *face validity* einer Simulation ist die Art und Dauer der Behandlung.

Face validity wie auch *construct validity* einer Simulation sind ein dynamischer Zustand, der vom jeweiligen Wissensstand abhängt.

Construct validity

Construct validity beurteilt den theoretischen Hintergrund, auf dem die Simulation beruht und ist die Steigerung der *face validity*. Die *face validity* erreicht ihre natürliche Grenze bei dem Versuch einer Punkt-zu-Punkt-Übereinstimmung zwischen Erkrankung und Simulation: Es gibt keinen schlüssigen Hinweis darauf, das sich ein gegebenes Phänomen einer Erkrankung in einer anderen Spezies genauso darstellt. Die Simulation homologer Verhaltensweisen mindert zwar die *face validity*, erhöht aber

u. U. die *construct validity*. Die Homologie verschiedener Verhaltensweisen in unterschiedlichen Spezies, z. B. eine bestimmte Bewegung, beruht auf theoretischen Überlegungen, die noch andere Faktoren mit einbeziehen als alleine die Art der Bewegung. Solche theoretischen Überlegungen als Basis einer Simulation beurteilt die *construct validity*. Bei der Entwicklung dieses Konzepts wird vorausgesetzt, dass es prinzipiell möglich ist, Theorien zur Psychopathologie aufzustellen, die sich in den verschiedenen Spezies unterscheiden.

Die Unterscheidung verschiedener Validitäten einer Simulation hat einen praktischen Nutzen: Sie lassen schnell erkennen, in welchen Bereichen eine Simulation Defizite hat oder keine Aussage zulässt. Darüber hinaus ermöglicht die Bestimmung der Validität einer Simulation das Vergleichen von Daten aus dann vergleichbaren Simulationen.

Klinische Relevanz von Tiermodellen für psychiatrische Erkrankungen

Frauke Ohl

Psychiatrische Erkrankungen sind komplexe pathologische Phänomene, die zu einer drastischen Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der betroffenen Patienten führen. Aufgrund ihrer Komplexität ist nach wie vor wenig über ihre Entstehung und Steuerung bekannt. Daher sind Tiermodelle für psychiatrische Erkrankungen auch heute noch unverzichtbar, und jedes Tiermodell, das unser Verständnis dieser Erkrankungen auch nur zu Teilaspekten erweitern kann, muss hoch geschätzt werden.

6.3 Psychopathologische Verhaltenscharakteristika

Die Diagnose psychiatrischer Erkrankungen stützt sich maßgeblich auf die Feststellung bestimmter Verhaltenscharakteristika der Betroffenen. Einige dieser Symptome sind menschenspezifisch und daher nicht im Tiermodell darstellbar. Hierzu gehören v. a. solche Symptome, die ausschließlich subjektiv verbal darzulegen sind, wie z. B. die »Angst zu sterben« bei Patienten mit Panikstörungen oder das Wiedererleben traumatischer Ereignisse bei Patienten mit posttraumatischem Stresssyndrom. Trotzdem lassen sich auch bei Tieren psychopathologische Zustände feststellen, die dann als Verhaltensstörungen bezeichnet werden, und die zumindest als analog, wenn nicht homolog, zu bestimmten Symptomen psychiatrischer Erkrankungen des Menschen einzustufen sind. In diesem Kontext ist jedoch die Erkenntnis von grundlegender Wichtigkeit, dass der unzweifelhafte Nutzen von Tiermodellen in der Möglichkeit zur Untersuchung distinkter Symptome psychiatrischer Erkrankungen liegt und gleichzeitig auf diese begrenzt ist (Geyer u. Markou 1995). Eine psychiatrische Erkrankung in ihrer ganzen Komplexität ist dagegen nicht im Tiermodell darstellbar.

Wie bereits erwähnt, sind bei Tieren Verhaltensstörungen zu erkennen, die mit pathologischen Veränderungen des Verhaltens bei psychisch kranken Menschen vergleichbar sind. Ebenso sind bestimmte Aspekte des normalen Verhaltens bei Mensch und Tier ähnlich, wobei dieses Verhalten zudem identische Steuerungsmechanismen zeigt (Overall 2000). Entsprechend sind Tiermodelle in der präklinischen Forschung zuverlässig einzusetzen bei

- der Untersuchung der zugrunde liegenden Mechanismen pathologisch veränderten Verhaltens sowie
- der Analyse der Verhaltenseffizienz potenzieller Behandlungsstrategien.

Dies wird im Folgenden am Beispiel des Angstverhaltens näher erläutert.

6.4 Angstverhalten

Angst ist eine entwicklungsgeschichtlich sehr ursprüngliche Emotion. Sie sorgt dafür, dass Unbekanntes vorsichtig erkundet und bei Gefahr Vermeidungsverhalten ausgelöst wird. Angst ist also nicht grundsätzlich als pathologisch zu verstehen, sondern als Emotion, die ein biologisch relevantes, dem Kontext entsprechendes Verhalten auslöst. Probleme entstehen erst dann, wenn Angst die biologische Relevanz verliert und ein der Situation nicht angepasstes Verhalten hervorruft (Ohl u. Landgraf 2000). Dies ist bei **Angsterkrankungen** der Fall (Rosen u. Schulkin 1998).

Pathologische Angst stellt somit nicht eine an sich krankhafte Emotion dar, sondern vielmehr eine normale Emotion, die nicht situationsgerecht ausgelöst wird. Es ist daher davon auszugehen, dass am Tiermodell gewonnene Erkenntnisse über die zentralnervöse Steuerung der »normalen« Angst für die Entstehung von Angsterkrankungen bedeutsam sind. Die Stärke des Empfindens von Angst und somit auch das daraus resultierende Verhalten hängen letztlich immer von der individuellen und damit subjektiven Interpretation von Umwelteindrücken ab: Ein Mensch mit einer entsprechenden Angsterkrankung empfindet beispielsweise eine normale Situation wie das Betreten eines offenen Platzes als lebensbedrohend. Während der Patient diese Empfindung verbal mitteilen kann, sind wir bei Tieren auf die Interpretation von Verhalten angewiesen.

Ausdruck pathologischer Angst bei einem Tier

Auch hier liegt der Schlüssel in der Kontextbezogenheit, d. h. der biologischen Relevanz des Verhaltens. So zeigen Nagetiere beispielsweise eine Tendenz, die offenen Flächen eines ihnen unbekannten Areals zu vermeiden und zunächst dessen geschützte Bereiche zu erkunden. In einer Experimentalbox würde eine Maus dementsprechend zunächst einen Weg entlang der Wand wählen, bevor sie den zentralen, ungeschützten Bereich betritt (Abb. 6.1). Dieses Vermeidungsverhalten lässt sich auch bei frei lebenden Nagetieren beobachten; es stellt eine biologisch sinnvolle Explorationsstrategie dar, um dem Zugriff durch Beutegreifer zu entgehen. Um Futter oder einen Sexualpartner zu finden, muss eine Maus jedoch irgendwann auch offene Flächen durchqueren. Tut sie das nicht, so ist ihr Überleben bzw. der Fortbestand der Art nicht

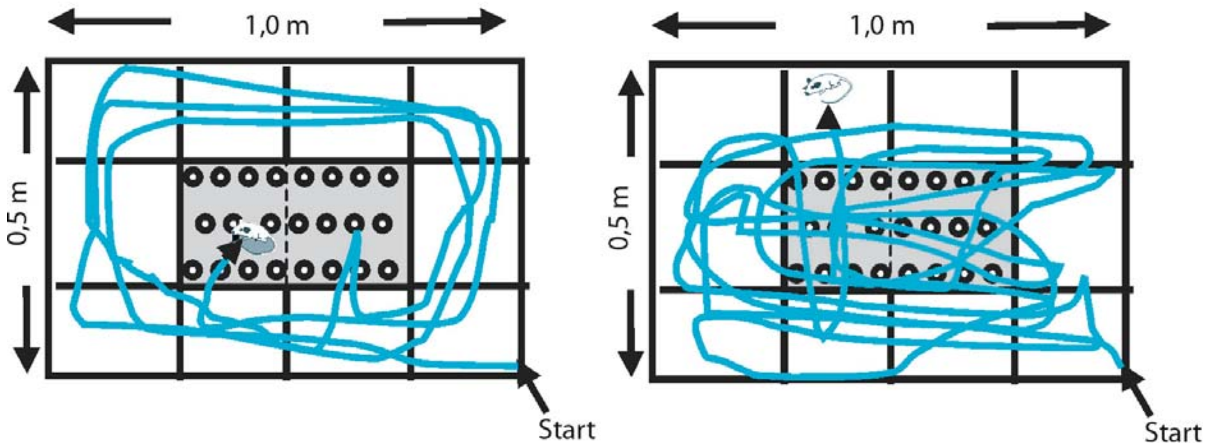


Abb. 6.1. Nagetiere zeigen ein natürliches Vermeidungsverhalten gegenüber ungeschützten Arealen. Eine ängstliche Maus zeigt ein stärker ausgeprägtes Vermeidungsverhalten (*links*) als eine weniger ängstliche Maus (*rechts*), die in einem definierten Zeitraum mehr Zeit im ungeschützten Areal verbringt

gesichert und das Vermeidungsverhalten ist nicht länger biologisch sinnvoll.

Analog hierzu ist auch das Verhalten eines an einer Angsterkrankung leidenden Menschen in bestimmten Situationen unangemessen und wirkt sich daher nachteilig auf seine Lebensqualität aus.

6.5 Biologische und klinische Relevanz von Tierverhalten

Die biologische Relevanz des Verhaltens eines Tieres steht also in unmittelbarem Zusammenhang mit seiner klinischen Relevanz als Tiermodell. Hieraus folgt zwingend, dass die zur Verhaltensanalyse bei Labortieren eingesetzten Tests die Untersuchung **biologisch relevanten Verhaltens** erlauben müssen. Diese Grundvoraussetzung ist jedoch in vielen artifiziellen Testsituationen nicht gegeben. Um die biologische Relevanz des Verhaltens von Versuchstieren einschätzen zu können, sind Testsysteme erforderlich, die es dem Tier erlauben, ein möglichst breites Verhaltensspektrum zu zeigen und die – hierauf basierend – detaillierte ethologische Verhaltensanalysen ermöglichen. Dies ist nur auf der Basis von Testverfahren möglich, die eine Vielzahl von Verhaltensdimensionen erfassen, z. B. Angst, lokomotorische Aktivität, exploratives Verhalten und soziale Affinität (Lister 1990; Ohl et al. 2001; Rodgers et al. 1997). Solch eine differenzierte Charakterisierung des basalen Verhaltens von potenziellen Tiermodellen ist v. a. insofern von großer Bedeutung, als alle in einem Individuum repräsentierten Verhaltensdimensionen in enger Interaktion miteinander stehen (Box).

Box

Ein Individuum, ob Mensch oder Tier, dessen allgemeine Aktivität deutlich reduziert ist, kann in seinem Angstverhalten nur schlecht eingeschätzt werden. Andererseits kann ein Individuum, das exploratorisch überdurchschnittlich aktiv – also neugierig – ist, möglicherweise seine Angst schneller überwinden und erscheint dadurch weniger ängstlich als ein »normal« neugieriger Artgenosse (Weiss et al. 1998).

Die Analyse von Verhaltensdimensionen auf der Basis komplexer ethologischer Untersuchungen ist daher eine wichtige Grundlage für die Einschätzung der biologischen Relevanz des Verhaltens eines Tieres und somit für die Beurteilung der klinischen Relevanz eines Tiermodells.

Tiermodelle für Neurotransmitterhypothesen

Gabriele Flügge

Die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen ist auch heute noch wegen langer Wirklatenzen und unangenehmer Nebenwirkungen vieler Psychopharmaka häufig nicht unproblematisch. Für die Therapie von Depressionen z. B. steht zwar eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung, aber sie wirken meist erst nach einer Behandlungsdauer von mehren Wochen, und manche Patienten sprechen auf viele Präparate gar nicht an. Ähnliches gilt für Antipsychotika, deren antipsychotische Wirkung ebenfalls erst nach mehreren Tagen bis Wochen eintritt. Daher scheint die Entwicklung neuer, effektiverer Psychopharmaka zwingend notwendig.

Hierfür sind Tiermodelle unerlässlich, denn nur an Tieren kann die Vielzahl von molekularen Mechanismen der zentralnervösen Neurotransmittersysteme erforscht werden, die möglicherweise während einer psychischen Erkrankung im Gehirn des Menschen gestört sind. **Transgene Tiere**, in denen z. B. ein bestimmtes Gen vollständig ausgeschaltet (*knock-outs*) oder aber überexprimiert ist (*overexpressing mutants*), wurden in den letzten Jahren zur Erforschung der Funktionsweisen von Neurotransmittersystemen im Gehirn eingesetzt (▶ Kap. 9). Im Folgenden werden einige Tiermodelle beschrieben, die unser Wissen über Neurotransmittersysteme erweitert haben.

6.6 Transgene Überexpression oder Ausschaltung von Neurotransmittern bzw. von deren Transportern und Rezeptoren

6.6.1 Dopamin

Die **Dopaminhypothese der Schizophrenie** besagt, dass die Krankheit durch Störungen im zentralnervösen Dopamin-System verursacht wird. Es wird angenommen, dass bei Schizophrenen eine vermehrte Produktion bzw. Ausschüttung von Dopamin (DA) und/oder eine Hypersensitivität von DA-Rezeptoren vorliegt. Diese Theorie beruht u. a. auf den Befunden, dass einerseits Antipsychotika DA-Rezeptoren blockieren und andererseits DA-Rezeptoragonisten wie Amphetamine psychotische Zustände induzieren können.

Dopaminerge Neurone

Dopaminerge Neurone (◘ Abb. 6.2) synthetisieren den Neurotransmitter Dopamin aus der Aminosäure Tyrosin, mithilfe des Schrittmacherenzyms Tyrosinhydroxylase (TH) (▶ Kap. 9). DA moduliert die Aktivität von Neuronen, indem es an spezifische Rezeptoren bindet. D_1-ähnliche DA-Rezeptoren (D_1, D_5) stimulieren die Adenylatcyclase, während D_2-ähnliche (D_2, D_3, und D_4) das Enzym hemmen oder keinen Einfluss auf das intrazelluläre cAMP-System haben (Feldman et al. 1997; Holmes et al. 2004). Freigesetztes DA wird durch den Dopamintransporter (DAT) wieder in das dopaminerge Neuron aufgenommen. Über vesikuläre Monoamintransporter (VMAT) gelangt DA in Vesikel, deren Inhalt schließlich aus der Axonterminale des Neurons aufgrund eines Stimulus exozytotisch in den synaptischen Spalt entleert wird (DA-Ausschüttung).

Mausmutanten

TH-Transgene

Zur Aufklärung möglicher neuropathologischer dopaminerger Mechanismen wurden Knock-out-Mäuse für zahlreiche molekulare Elemente des Systems hergestellt (Picciotto 1999). Tyrosinhydroxylase-Knock-out-Mäuse sind nicht lebensfähig, weil das Enzym auch für die Synthese der anderen Katecholamine (Noradrenalin und Adrenalin) gebraucht wird. Transgene Mäuse jedoch, die das TH-Gen nur in noradrenergen Neuronen exprimieren und daher Noradrenalin, aber kein DA synthetisieren, sind lebensfähig, aber extrem hypoaktiv. Ihre lokomotorische Aktivität kann durch L-Dopa normalisiert werden, was die Notwendigkeit von DA bei der Steuerung von Motorik und innerem Antrieb unterstreicht. Neben der Hypomotorik zeigen die TH-transgenen Tiere zahlreiche andere Verhaltensstörungen.

DAT-Knock-out-Mäuse

Eine Hyperaktivität des DA-Systems liegt dagegen bei Mäusen vor, die kein Gen für den DA-Transporter (DAT) haben (◘ Box). Die dopaminergen Neurone dieser Tiere können den Neurotransmitter zwar produzieren und in den Extrazellularraum ausschütten, aber das DA wird nicht wieder in die Zelle aufgenommen (◘ Abb. 6.2). Daher verbleibt der Neurotransmitter wesentlich länger im Extrazellularraum als bei normalen Tieren. Als Konsequenz der ständig erhöhten DA-Konzentration ist die Zahl der D_1- und D_3-Rezeptoren reduziert (*down regulation*), bzw. die Rezeptoren sind desensitiviert (Gainetdinov u. Caron 2003).

Box

DAT-Knock-out-Mäuse sind zwergwüchsig, in einer neuen Umgebung hyperaktiv und haben einen gestörten Schlafrhythmus. Sie zeigen stereotypes Verhalten und Defekte in Verhaltenstests, in denen räumliche Orientierung analysiert wird. Weibliche DAT-Knock-outs können nicht laktieren, und ihr Brutpflegeverhalten ist gestört.

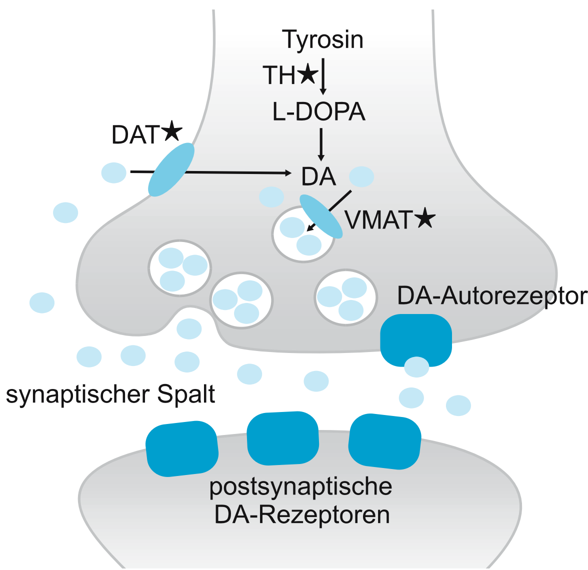


Abb. 6.2. Dopaminerge Nerventerminale mit molekularen Elementen, die an transgenen Tieren untersucht wurden (durch *Sterne* markiert). *DA* Dopamin, *TH* Tyrosinhydroxylase, *VMAT* vesikulärer Monoamintransporter, *DAT* Dopamintransporter

Bei DAT-Knock-out-Mäusen wurde v. a. eine Störung der Autorezeptorfunktion beobachtet, d. h. eine Beeinträchtigung der Rückkopplungshemmung der DA-Ausschüttung. Einige postsynaptische Rezeptoren von DAT-Knock-outs reagieren aber überraschenderweise hypersensitiv auf Agonisten, sie sind also weder herunterreguliert noch desensitiviert. Es könnte sich hierbei auch um ein Anpassungsphänomen handeln, mit dem das Gehirn der mutierten Mäuse im Laufe seiner Entwicklung auf die erhöhte DA-Menge reagiert hat.

Weiterhin ist bei DAT-Knock-out-Mäusen wegen der mangelnden DA-Wiederaufnahme und wegen der gestörten Autorezeptorfunktion zwar die Menge des extrazellulären DA gesteigert, aber dies reicht für die Einstellung eines normalen intrazellulären DA-Pegels nicht aus. Dies zeigt, dass ein funktionsfähiges Transportermolekül nicht nur für die Wiederaufnahme des Neurotransmitters in die Zelle wichtig ist, sondern auch für die Steuerung der DA-Synthese.

In Übereinstimmung mit der Ausgangshypothese kann die Hyperlokomotion der Tiere durch DA-Rezeptorantagonisten wie Haloperidol und Clozapin unterbunden werden. Auch serotonerge Agonisten verbessern die Hyperlokomotion der DAT-Knock-outs, was frühere Befunde bestätigt, die besagen, dass auch 5-HT (5-Hydroxytryptamin, Serotonin) an der Steuerung lokomotorischer Aktivität beteiligt ist. Paradoxerweise inhibieren Psychostimulanzien wie Amphetamine die Hyperlokomotion der Mausmutanten, und Kokain löste bei ihnen einen Belohnungseffekt aus, obwohl frühere Befunde darauf hingewiesen hatten, dass die Wirkung von Kokain auf der Bindung an den DAT beruht. Weitergehende Untersuchungen haben inzwischen gezeigt, dass die molekularen Mechanismen, an denen die drei Monoamintransporter (Dopamintransporter DAT, Noradrenalintransporter NET und Serotonintransporter Sert) beteiligt sind, sehr viel komplexer ablaufen, als ursprünglich angenommen (Gainetdinov u. Caron 2003). Reaktionsweisen, die Psychosen widerspiegeln könnten, wurden bei den DAT-Knock-outs nicht beobachtet. Daher ist es fraglich, ob diese Tiere als Modell für Schizophrenie gelten können. Inzwischen sind beim Menschen zahlreiche Gene bekannt, die offensichtlich eine Prädisposition für die Ausprägung einer Schizophrenie bedingen (Kornhuber et al. 2004). Die Strategie, in Tiermodellen die Auswirkungen von Mutanten in diesen Kandidatengenen zu untersuchen, erscheint viel versprechend (Chen et al. 2006).

VMAT2-Transgene

Tiere, die homozygot negativ für den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2; Abb. 6.2) sind, sterben kurz nach der Geburt. Aber Heterozygote, die etwa 50% der normalen VMAT2-Expression zeigen, sind lebensfähig und konnten untersucht werden (Picciotto 1999). Sie haben reduzierte Mengen an extrazellulärem DA, synthetisieren offenbar zu wenig DA und reagieren hypersensitiv auf Amphetamine. Ihre basale motorische Aktivität liegt aber entgegen der Erwartung im Normalbereich.

DA-Rezeptor-Knock-out-Mäuse

Um die Funktion von DA-Rezeptoren aufzuklären, wurden Knock-out-Mäuse für alle bisher bekannten Rezeptoren (D_1–D_5) hergestellt (Picciotto 1999; Holmes et al. 2004). Untersuchungen an diesen Tieren haben deutlich gezeigt, dass der D_2-Rezeptor als Autorezeptor fungiert, also die Ausschüttung von DA aus Nerventerminalen reguliert, z. B. im Striatum. Der D_1-Rezeptor ist offensichtlich entscheidend an den Effekten von Psychostimulanzien auf Verhaltensparameter beteiligt. Andere Befunde, die an DA-Rezeptor-Knock-out-Mäusen erhoben wurden, stehen im Widerspruch zu früheren Experimenten mit DA-Rezeptor-Antagonisten. Beispielsweise ist die basale motorische Aktivität von D_2-Rezeptor-Knock-out-Mäusen nur leicht reduziert, während D_2-Antagonisten bei nicht gentechnisch veränderten Mäusen eine starke Hypoaktivität bzw. Katalepsie hervorrufen. Vermutlich hatten die Knock-out-Mäuse im Laufe ihrer individuellen Entwicklung Mechanismen ausgebildet, welche den Gendefekt teilweise kompensierten (Holmes et al. 2004). Möglich ist auch, dass Ergebnisse aus manchen pharmakologischen Untersuchungen bezüglich der Funktion einzelner Rezeptoren von begrenzter Aussagekraft sind, da die verwendeten Liganden nicht nur mit einem Rezeptortyp interagieren.

6.6.2 NMDA- und GABA-Rezeptoren

Die lange Wirkungslatenz von Antipsychotika und die Tatsache, dass Amphetamine nur einen Teil der Symptome einer Schizophrenie hervorrufen, deuten darauf hin, dass Störungen im DA-System nicht die alleinigen Ursachen für die Erkrankung sind. Möglicherweise tragen auch Defekte des glutamatergen oder des GABAergen Systems zur schizophrenen Symptomatik bei (Kornhuber et al. 2004). Einen Hinweis hierauf gibt die Beobachtung, dass das glutamaterge System an der Kontrolle einer autonom gesteuerten Schreckreaktion beteiligt ist, dem *acoustic startle reflex*: Wenn Tiere oder Menschen darauf konditioniert werden, dass einem starken, schreckauslösenden akustischen Stimulus ein kurzer Signalton vorausgeht (*prepulse*), kommt zu einer verminderten Schreckreaktion (*prepulse inhibition*). Schizophrene Patienten zeigen jedoch keine *prepulse inhibition*. In Experimenten an Ratten erwies sich, dass NMDA- sowie auch GABA-Rezeptoren in der basolateralen Amygdala an der Kontrolle des *acoustic startle reflex* beteiligt sind (Fendt et al. 2000).

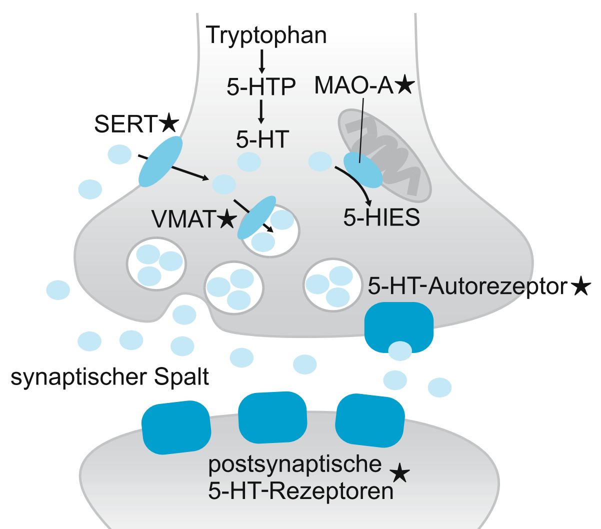
NMDA-Rezeptoren sind aus verschiedenen Untereinheiten zusammengesetzt, wobei sich die Untereinheit 1 (NR_1) mit einer der vier Untereinheiten 2 (NR_{2A}, $-_B$, $-_C$ oder $-_D$) verbindet. Durch eine gezielte Mutation in der NR_1 erhielt man Mäuse die nur 5% der normalen NR_1 haben (*knock-down*) (Picciotto 1999). Diese Tiere sind lebensfähig, zeigen aber eine erhöhte motorische Aktivität, Stereotypien und Defizite im Sozial- bzw. Sexualverhalten, also Verhaltensanomalien, die auch bei schizophrenen Patienten vorkommen. Interessanterweise konnten die Verhaltensanomalien der NR_1-defizienten Mäuse mit den Antipsychotika Haloperidol und Clozapin verbessert werden. Auch Tiermodelle, in denen schizophrenieähnliche Symptome (Hyperaktivität, Stereotypien, sensorische Defizite) mit pharmakologischen Mitteln induziert wurden, z. B. mit NMDA-Rezeptorantagonisten, weisen darauf hin, dass eine Hyperaktivität des glutamatergen Systems bei Schizophrenie bzw. Psychosen eine Rolle spielt (Moghaddam u. Jackson 2003). Ob die Hyperaktivität dieses exzitatorischen Neurotransmittersystems die eigentliche Ursache für die Symptome ist oder aber die Folge einer Störung auf anderer Ebene, bleibt bisher noch unklar. Auch das GABAerge System weist sowohl bei Schizophrenen als auch bei Patienten mit bipolarer Störung Veränderungen auf. In den meisten untersuchten Fällen war die Expression von GAD67 (Glutamatdecarboxylase 67, das Enzym, welches aus Glutamat GABA synthetisiert; Akbarian u. Huang 2006) reduziert. Diese Dysregulation im GABAergen System mag aber ebenfalls eine Folge anderer »Defekte« sein. Wie bereits erwähnt, könnten in Zukunft Untersuchungen von Tieren mit Mutationen in vom Menschen bekannten Kandidatengenen für Schizophrenie/Psychosen mehr Aufschluss geben über die tatsächlichen molekularen Ursachen dieser komplexen psychiatrischen Erkrankungen.

6.6.3 Serotonin und Noradrenalin

Das Monoamin Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT), das in Neuronen des Hirnstamms synthetisiert wird, ist an der zentralnervösen Regulation einer großen Zahl physiologischer Mechanismen sowie emotionaler Prozesse beteiligt, die sich bei Mensch und Tier als spezielle Verhaltensweisen darstellen (▶ Kap. 9). Seit langem ist bekannt, dass 5-HT während der Entwicklung des Gehirns die morphologische Ausprägung von Neuronen beeinflusst. Die **Monoamindefizithypothese** impliziert, dass im Gehirn depressiver Patienten ein Mangel an 5-HT vorliegt (Holsboer 1999). Reduzierte 5-HT-Konzentration konnten allerdings bisher noch nicht in der Zerebrospinalflüssigkeit von depressiven Patienten festgestellt werden. Jedenfalls wird die Monoamindefizithypothese durch die Tatsache unterstützt, dass die derzeit effektivsten Antidepressiva, die Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), zu einem Anstieg der extrazellulären 5-HT-Konzentration im Gehirn führen. Darüber hinaus wird aber nicht nur ein Mangel an Serotonin, sondern auch ein Noradrenalin- bzw. Dopaminmangel als mögliche Ursache für Depressionen diskutiert (▶ 6.7).

Serotonerge Neurone

Serotonerge Neurone (◘ Abb. 6.3) synthetisieren im Zytoplasma den Neurotransmitter 5-HT aus Trytophan; als



◘ **Abb. 6.3.** Serotonerge Nerventerminale mit molekularen Elementen, die an transgenen Tieren untersucht wurden (durch *Sterne* markiert). *5-HT* Serotonin, 5-Hydroxytryptamin, *5-HTP* 5-Hydroxytryptophan, *VMAT* vesikulärer Monoamintransporter, *SERT* 5-HT-Transporter, *MAO-A* Monoaminoxidase A, *5-HIES* 5-Hydroxyindolessigsäure

Zwischenprodukt entsteht 5-Hydroxytryptophan (5-HTP). 5-HT wird über den vesikulären Monoamintransporter (VMAT) in Vesikel aufgenommen und exozytotisch in den synaptischen Spalt ausgeschüttet, wenn das Neuron stimuliert wird. Extrazelluläres 5-HT wird über den 5-HT-Transporter (SERT) wieder in das Neuron eingeschleust. Überschüssiges 5-HT wird durch das Enzym Monoaminoxidase A (MAO-A), das in der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert ist, zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) abgebaut.

Mausmutanten

MAO-defiziente Mäuse

Die Rolle von 5-HT bei der Steuerung neurobiologischer Prozesse wurde detailliert an Mäusen mit einer Insertionsmutation im Gen für das Enzym Monoaminoxidase-A (MAO-A) untersucht, das Serotonin und Noradrenalin abbaut (Abb. 6.3) (Picciotto 1999). MAO-A-defiziente Mäuse haben eine 9-fach erhöhte 5-HT-Konzentration im Gehirn, und die Noradrenalinmenge ist verdoppelt. Mehrere Verhaltensweisen der MAO-A-negativen Mäuse reflektieren die monoaminerge Hyperaktivität: Die Tiere sind z. B. sehr aggressiv und stressempfindlich. Ihre verstärkte Tendenz zu ängstlichem Verhalten unterstützt die Rolle von Serotonin bei der Regulation emotionaler Prozesse. Somatosensorische Projektionsgebiete in den Kortizes (*barrel fields*) der MAO-A-defizienten Mäuse zeigen morphologische Anomalien, deren Ausbildung durch antiserotonerge Substanzen unterbunden werden kann. Diese Befunde unterstreichen erneut die essenzielle Rolle von 5-HT bei der Differenzierung von Neuronen. Auch MAO-B-defiziente Mäuse, die erhöhte Mengen von Phenylethylamin, einem Derivat von Phenylalanin haben, reagieren stark auf Stress, sind aber nicht aggressiv (Shih u. Chen 1999).

SERT-defiziente Mäuse

Serotonintransporter(SERT)-defiziente Mäuse haben 6-fach erhöhte Konzentrationen des extrazellulären 5-HT, und die intrazelluläre Menge des Neurotransmitters ist auf 60–80% reduziert (Torres et al. 2003). Ihre 5-HT_{1A}-Autorezeptoren sind desensitiviert, vermutlich infolge der hohen 5-HT-Konzentration. Auch bei Patienten mit unipolarer Depression wurde durch Positronenemissionstomographie (PET) ein reduziertes 5-HT_{1A}-Rezeptorbindungspotenzial nachgewiesen (Drevets et al. 1999). Diese Parallele zwischen der Neurochemie von SERT-Knock-out-Mäusen und depressiven Patienten lässt allerdings nicht den Schluss zu, dass degenerative Erkrankungen des Menschen auf Defekten des SERT-Moleküls beruhen. Organismen können im Laufe ihrer Entwicklung durch Adaptationsprozesse manchen Gendefekt kompensieren, und eine adulte Knock-out-Maus kann ggf. überraschende physiologische und verhaltensmäßige Eigenschaften aufweisen (Lesch 2005).

5-HT-Rezeptor-Knock-out-Mäuse

Auch die Funktion von 5-HT-Rezeptoren wurde mittels gentechnischer Methoden untersucht, u. a. diejenige des 5-HT_{1A}-Rezeptors, der sowohl als somatodendritischer Autorezeptor in serotonergen Neuronen als auch postsynaptisch in nichtserotonergen Neuronen vorkommt. Agonisten, die diesen Rezeptor stimulieren, wirken beim Menschen anxiolytisch (z. B. Buspiron). Mäuse mit einer Knock-out-Mutation des 5-HT_{1A}-Rezeptors zeigen ängstliches Verhalten – ein Hinweis darauf, dass der Rezeptor tatsächlich eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Angst spielt (Toth 2003). Allerdings hat man noch nicht verstanden, warum Benzodiazepine bei einigen 5-HT_{1A}-Knock-out-Tieren, die aus bestimmten Mäusestämmen hergestellt wurden, keinen Einfluss auf die Angstsymptome haben (Olivier et al. 2001).

Eine Knock-out-Mutation des 5-HT_{1B}-Rezeptors von Mäusen führt zu erhöhter Aggressivität, und die Befunde bestätigen, dass der Rezeptor als terminaler Autorezeptor fungiert (Picciotto 1999). 5-HT_{2C}-negative Mäuse fressen mehr als normal und sind übergewichtig, d. h. 5-HT_{2C}-Rezeptoren sind vermutlich an der Regulation des Essverhaltens beteiligt.

Defekter Noradrenalintransporter: NET-Knock-out-Mäuse

Die Monoamindefizithypothese impliziert, dass im Gehirn von depressiven Patienten auch ein Mangel an Noradrenalin (NA) vorliegt. Mäuse ohne einen funktionsfähigen NA-Transporter (Noradrenalintransporter, NET) haben in Analogie zu SERT- bzw. DAT-Knock-outs erhöhte extrazelluläre NA-Konzentrationen, und ihr intrazelluläres NA ist reduziert, d. h. es liegt ein Defizit in der NA-Synthese vor (Gainetdov u. Caron 2003). Die lokomotorische Aktivität der NET-Knock-out-Mäuse in einer neuen Umgebung ist vermindert, vermutlich im Zusammenhang mit der Störung der NA-Synthese, u. a. in den noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus (LC). Die tonische Aktivität dieser LC-Neurone (ein gleichmäßiger Rhythmus elektrischer Entladungen) sorgt normalerweise für eine fluktuierende Menge von NA im Neokortex, und die daraus resultierende Modulation kortikaler Neurone ist wichtig für Aufmerksamkeit und Reaktionsfähigkeit (Aston-Jones et al. 1999).

NET-Knock-out-Mäuse reagieren hypersensitiv auf Amphetamine und Kokain. Untersuchungen zur Aufnahme von Dopamin in Synaptosomen aus den Gehirnen der Tiere sprechen dafür, dass NET in einigen Hirnregionen als DA-Transporter fungiert (z. B. im frontalen Kortex). Die Tiere verhalten sich wie mit Antidepressiva behandelte Wildtypmäuse, sprechen aber nicht selbst auf Antidepressiva an, und ihre analgetische Reaktion auf Morphin ist verstärkt.

Insgesamt resultierten aus den Untersuchungen von Monoamintransporter-K.O.-Mäusen die im Folgenden

zusammengefassten Ergebnisse (◘ Übersicht). Durch diese Arbeiten hat sich der Monoamintransport über die Plasmamembran als wichtiges Steuerelement für die Beladung von Vesikeln mit dem betreffenden Neurotransmitter erwiesen.

Defekte an Monoamintransportern – Ergebnisse

- Die Mutationen führen zu einer vollständigen Reorganisation der Monoaminhomöostase.
- Die extrazelluläre Menge des jeweiligen Monoamins ist deutlich erhöht und die Clearance gestört.
- Die intrazellulären vesikulären Speicher sind entleert.

Somit haben die genannten Knock-out-Maus-Modelle zwar das Wissen über Regulationsprozesse innerhalb der Monoaminsysteme vertieft, aber Parallelen zu neuropsychiatrischen Erkrankungen waren nur gelegentlich zu beobachten. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die zentralnervösen Neurotransmittersysteme im Laufe der Entwicklung der Tiere den durch die Mutation induzierten Mangel kompensieren. In Zukunft könnten möglicherweise **konstitutive Mutanten**, bei denen ein bestimmter Gendefekt nicht vom Embryonalstadium an vorliegt, sondern erst zu einem gewünschten Zeitpunkt durch einen Stimulus induziert werden kann, weiteren Aufschluss über Komponenten/Moleküle geben, die über die Homöostase bzw. über krankhafte Störungen der zentralnervösen Monoaminsysteme entscheiden.

6.6.4 Überproduktion von Kortikotropin-Releasing-Hormon

Ein charakteristisches neuroendokrines Merkmal von Depressionen ist die Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (*hypothalamus-pituitary-adrenal axis*, HPA), die mit erhöhter Ausschüttung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen bzw. mit vermehrter Sekretion von Glucokortikoiden (Kortisol beim Menschen, Kortikosteron bei Nagertieren) aus der Nebennierenrinde einhergeht (► Kap. 11; Holsboer 2003). Die ACTH-Ausschüttung wird durch das Neuropeptid CRH (Kortikotropin-Releasing-Hormon) stimuliert, das im Hypothalamus gebildet wird. In der Zerebrospinalflüssigkeit von depressiven Patienten fand man erhöhte Konzentrationen dieses Peptids (Owens u. Nemeroff 1991).

Transgene Mäuse mit einer Überproduktion von CRH haben erhöhte ACTH- und Kortikosteronwerte und entwickeln ein Cushing-Syndrom (Stenzel-Poore et al. 1992). CRH moduliert die Aktivität von Neuronen über zwei verschiedene Rezeptoren: CRH_1 und CRH_2. Dem CRH_1-Rezeptor wird eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Stressantwort und bei der Entstehung von Angst zugeschrieben (Reul u. Holsboer 2002). Bei Mäusen, die keinen CRH_1-Rezeptor exprimieren, sind ACTH- und Kortikosteronausschüttung nach einem Stressstimulus reduziert (Timpel et al. 1998). Die Tiere zeigen vermehrtes exploratorisches Verhalten und weniger Angst als Wildtypmäuse.

6.7 Hirnarealspezifische zeitkritische Über- oder Unterproduktion

Die spezifische Anatomie jedes Neurotransmittersystems bedingt, in welchem Hirngebiet der Neurotransmitter synthetisiert und wo er ausgeschüttet wird. Die serotonergen Neurone des dorsalen Raphekerns z. B. projizieren fast in das gesamte Vorderhirn, und man könnte daher annehmen, dass die 5-HT-Konzentration je nach physiologischem Status im ganzen Gehirn etwa gleich hoch ist.

Das ist aber nicht der Fall: In Mikrodialyseexperimenten an Ratten, die man in einem Behälter mit 22 °C kaltem Wasser schwimmen ließ, stieg die 5-HT-Konzentration im Striatum innerhalb weniger Minuten um 80% an und blieb dann über mehrere Stunden hoch. Im lateralen Septum dagegen nahm die 5-HT-Konzentration zunächst um 40% ab und normalisierte sich dann innerhalb von 90 min wieder (Kirby u. Lucki 1998). Warum die Axone der serotonergen Neurone im Striatum unter den beschriebenen Bedingungen besonders viel Neurotransmitter ausschütten, konnte bisher nicht geklärt werden. Denkbar wäre aber, dass Rezeptoren auf den Neuronen im Striatum im Zusammenspiel mit regionalen Regulationsmechanismen die Ausschüttung des Neurotransmitters stimulieren. Interessanterweise waren diese Effekte nur am ersten Tag einer Experimentalreihe ausgeprägt, bei Wiederholung an den darauf folgenden Tagen traten sie nur abgeschwächt auf. Dies deutet darauf hin, dass sich die lokalen Regulationsmechanismen unmittelbar an die erhöhte Konzentration des Neurotransmitters anpassen.

Ein Anstieg der 5-HT-Konzentration kann auch mit der motorischen Aktivität der Tiere zusammenhängen. Es zeigte sich jedoch, dass im Hippokampus auch eine Stimulation des Immunsystems (Injektion eines bakteriellen Endotoxins) zu vermehrter 5-HT-Ausschüttung führte, während die Tiere motorisch inaktiv waren (Linthorst et al. 1996). Je nach Qualität des externen Stimulus werden offensichtlich im Gehirn unterschiedliche neuronale Schaltkreise aktiviert. Ein lokaler Anstieg oder Abfall in der Konzentration eines Neurotransmitters

kann natürlich zu einer Aktivierung bzw. Hemmung der Neurone in dem betreffenden Hirngebiet führen, und daher kann ein langfristiges Ungleichgewicht der Neurotransmitterhomöostase chronische Hyper- bzw. Hypoaktivität eines Hirngebiets induzieren. Es wird angenommen, dass solche Veränderungen in Hirngebieten, die das emotionale Erleben steuern, zu affektiven Störungen führen (z. B. Regionen des limbischen Systems, Hypothalamus, präfrontaler Kortex).

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Tiermodelle validiert, in denen ein depressionsähnlicher Zustand durch Antidepressiva wieder aufgehoben werden kann (▶ Kap. 10). Da bekannt ist, dass Stress bei manchen Menschen Depressionen auslöst, werden durch Stress im Experiment depressionsähnliche Symptome bei Tieren induziert (McEwen 2002). Insbesondere soziale Unterwerfung bei männlichen Tieren hat sich als sehr starker Stressor erwiesen, der von einer psychologischen Komponente begleitet wird.

Bei männlichen Spitzhörnchen (*Tupaia belangeri*), einem etablierten Tiermodell für Depressionen, führt sozialer Stress zu Verhaltensänderungen, die mit Antidepressiva »therapierbar« sind (Fuchs u. Flügge 2002). In diesem Tiermodell zeigte sich, dass psychosozialer Stress zu Änderungen in der Zahl der Monoaminrezeptoren im Gehirn führt, die von der Dauer der Stressperiode abhängen und sich regional unterscheiden. Diese Befunde weisen darauf hin, dass es im Verlauf einer sehr langen Stressperiode in manchen Hirnregionen schließlich zu einer Zunahme von α_2-adrenergen Rezeptoren kommt, vermutlich als Reaktion auf reduzierte NA-Mengen. Da auch in Gehirnen von Suizidopfern erhöhte Zahlen an α_2-Adrenozeptoren gefunden wurden, unterstützen die genannten tierexperimentellen Befunde die **Noradrenalindefizithypothese** für Depressionen (Flügge et al. 2003).

Chronischer Stress moduliert auch die Expression zahlreicher Gene, die nicht für Komponenten spezifischer Neurotransmittersysteme kodieren, sondern für synaptische Proteine, Transkriptionsfaktoren etc. (Alfonso et al. 2005; Abumaria et al. 2006). Unter diesen stressresponsiven Genen könnten sich auch Kandidatengene für Depressionen befinden. Es ist möglich, dass beim Menschen Mutationen in solchen Genen individuelle Stressempfindlichkeiten bedingen, welche die Entwicklung von Depressionen begünstigen. In diesem Kontext ist eine Untersuchung über den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransporters und dem Auftreten einer Depression von Interesse. Eine Korrelation zwischen den beiden Parametern (Genpolymorphismus und Depression) wurde nur bei denjenigen Patienten gefunden, die über stark belastende Stresserlebnisse berichteten (Caspi et al. 2003).

Box

Untersuchungen an den diversen Tiermodellen haben in den vergangenen Jahren das Wissen über die Funktionsweise von Neurotransmittersystemen, deren Störungen möglicherweise zu psychiatrischen Erkrankungen führen, erheblich erweitert. Vor allem die Komplexität der verschiedenen Systeme sowie ihre gegenseitigen Wechselwirkungen wurden zunehmend offensichtlich. Es bleibt abzuwarten, ob auf der Grundlage dieses Wissens zukünftig pharmakotherapeutisch effektive Medikamente entwickelt werden können, die entweder sehr spezifisch nur einzelne Komponenten der Systeme ansprechen, oder Substanzen, die insgesamt zu einer Wiederherstellung einer »gesunden« Homöostase der Systeme führen.

6

Spezielle Techniken

6.8 Biotelemetrie

Carsten T. Wotjak

Viele tierexperimentelle Untersuchungen gehen mit der Erfassung bioelektrischer, physiologischer und topographischer Parameter einher. Üblicherweise müssen die Tiere hierfür über Schlauch- und Kabelsysteme mit den Auswertstationen verbunden werden. Die notwendige »Verkabelung« schränkt die Tiere in ihrem natürlichen Verhalten ein. Das gilt insbesondere für soziale Tiere, da der Schutz der Versuchsapparatur Einzelhaltung notwendig macht. Aus dem gleichen Grund erfordern die Experimente die ständige Anwesenheit der Experimentatoren, um die Intaktheit der Verbindungen zu gewährleisten. Ein 24-stündiges Monitoring kann deshalb nur in Ausnahmefällen erfolgen. Zudem stellen Schläuche und Kabel an ihren Durchtrittsstellen durch die Haut potenzielle Infektionsherde dar.

Aus den Nachteilen einer unmittelbaren Verbindung der Versuchstiere mit der Versuchsapparatur resultierte die Suche der Wissenschaftler nach einer möglichst »kabellosen« Datenübertragung, was letztendlich zur Entwicklung der Biotelemetrie beitrug (Güler u. Übeyli 2002). Heute können eine Vielzahl bioelektrischer (z. B. Elektroenzephalogramm EEG, Elektromyogramm EMG, Elektrokardiogramm EKG) und physiologischer Parameter (z. B. Herzrate, Blutdruck, Körpertemperatur) ohne Schläuche oder Kabel vom Versuchstier auf die Versuchsapparatur übertragen werden (Kramer et al. 2001) – und dies ohne zeitliche Einschränkungen und Beeinträchtigungen des Verhaltens.

6.8.1 Transponder und Receiver

Die Messgrößen werden von speziellen Sendern (Transponder) im Tier erfasst, in emittierbare Signale umgewandelt, als diese abgestrahlt und von den Empfangsstationen (Receiver) dekodiert. Die Sender werden entweder an der Körperoberfläche befestigt oder aber den Tieren subkutan bzw. in den Bauchraum implantiert. Sie müssen möglichst klein und leicht sein, um keine Auswirkungen auf das Verhalten und Wohlbefinden der Tiere zu haben. Einer weitestgehenden Miniaturisierung steht entgegen, dass die Sender zur Generierung der Signale über eine eigene, langlebige Spannungsquelle verfügen müssen.

Um die Lebensdauer dieser Spannungsquelle zu erhöhen, wurden Magnetschalter entwickelt, die es gestatten, die Sender auf nichtinvasivem Wege beliebig an- und abzuschalten. Zudem wird versucht, den Empfänger in die Nähe des Senders zu platzieren, um die Stärke des zu generierenden Signals gering zu halten. Sender, die in den Körper implantiert werden, müssen von biokompatiblen Materialien umschlossen sein, was ihre Sendeleistung zusätzlich reduziert. Für die Erfassung ausgewählter bioelektrischer und physiologischer Parameter, wie z. B. Blutdruckmessungen und EMG- oder EKG-Ableitungen, sind zusätzliche Schläuche und Elektroden an den Sendern befestigt, die in die jeweilige Zielregion implantiert werden müssen.

6.8.2 Signalerfassung

Die von den Sendern erfassten Parameter können über verschiedene Signalwege zu den Empfängern gelangen (Güler u. Übeyli 2002). Sie werden üblicherweise in Radio-, Infrarot- oder Ultraschallsignale umgewandelt. Die **Wahl des Signals** hängt stark von den jeweiligen Versuchsbedingungen ab. Beispielsweise werden für Experimente mit marinen Tieren Ultraschallsignale bevorzugt, da diese – anders als etwa Radiosignale – vom Meerwasser nur in geringem Maße absorbiert werden. Für die korrekte Übertragung der Informationen ist es wichtig, dass der **Einfluss externer Störfaktoren** durch räumliche Nähe zwischen Sender und Empfänger bzw. durch Abschirmung reduziert wird. Die Signale werden dann von den Empfangsstationen umgewandelt und in Echtzeit analysiert.

Von der Industrie werden Komplettlösungen für die Durchführung von biotelemetrischen Studien angeboten. Diese sind recht kostenintensiv, insbesondere mit Blick auf den Preis für die einzelnen Sender. Die Minimalausrüstung sollte sechs parallele Messplätze umfassen. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass Tiere verschiedener Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt und unter denselben Versuchsbedingungen getestet werden können. Die **Anzahl der Sender** sollte ein Vielfaches der Anzahl der Messplätze betragen. Die Sender können zwar nach gründlicher Reinigung und Sterilisation erneut verwendet werden; die nach der Implantation notwendige Erholungsphase der Tiere würde jedoch unnötige Stillstandzeiten für die Messapparatur bedeuten.

Heute ist die Biotelemetrie eine wichtige Methode für die Erfassung ausgewählter bioelektrischer und physiologischer Parameter. Nach wie vor können wir jedoch auf Experimente mit »verkabelten« Tieren nicht ganz verzichten, da die Leistung der Sender zur Erfassung und Übertragung schwacher biologischer Signale noch nicht ausreicht und die Anzahl der parallel erfassten und übertragenen Parameter teilweise zu gering ist. Experimente, die mit der Verabreichung elektrischer Impulse einhergehen, wie es beispielsweise bei elektrophysiologischen Un-

tersuchungen der Fall ist, erfordern zudem eine ausreichende Stromversorgung der Stimulationselektrode. Es besteht jedoch Grund zur Hoffnung, dass derartige Probleme im Zuge des rasanten Fortschritts auf elektronischem Gebiet und im Bereich der Nanotechnologie in naher Zukunft lösbar sein werden.

6.9 In-vivo-Elektrophysiologie und Langzeitpotenzierung

Carsten T. Wotjak

Nervenzellen ähneln komplizierten elektronischen Bauelementen. Sowohl ihr Agieren als auch ihr Reagieren lässt sich an Veränderungen ihres Ruhemembranpotenzials kenntlich machen. Dies geschieht experimentell mithilfe spezieller Elektroden, die es gestatten, die elektrische Aktivität von Nervenzellen auf verschiedenen Komplexitätsstufen des Gehirns abzuleiten. So lassen sich beispielsweise Hirnströme des Kortex durch auf den Schädel aufgeklebte Elektroden in Form von EEGs messen, ein Verfahren, das v. a. bei der Schlaf- und Epilepsieforschung bzw. -diagnostik von großer Bedeutung ist. Oberflächenelektroden werden außerdem zur Analyse der zentralnervösen Verarbeitung sensorischer Reize eingesetzt, bei der evozierte Potenziale abgeleitet werden.

6.9.1 Feldpotenziale und Einzelzellableitungen

Erfassung von Feldpotenzialen

Um die räumliche Auflösung der Ableitungen zu verbessern und Veränderungen in der elektrischen Aktivität in tiefer gelegenen Hirnschichten zu erfassen, werden **Tiefenelektroden** implantiert. Bei diesen handelt es sich entweder um eine einzelne, relativ große Ableitungselektrode oder aber um Bündel äußerst feiner Drähte. Die einzelnen Ableitungselektroden müssen nicht in unmittelbarem Kontakt mit den abzuleitenden Neuronen sein, da sie v. a. Feldpotenziale erfassen. Diese spiegeln in ihren Komponenten die an den Postsynapsen ablaufenden Prozesse wider, sind das Resultat der integrierten Aktivität einer größeren Neuronengruppe und können sich über größere Distanzen fortpflanzen.

Letztere Eigenschaft erfordert den Nachweis, dass die an einem bestimmten Ort abgeleiteten Feldpotenziale tatsächlich von den sich in Nachbarschaft zur Elektrode befindlichen Neuronen herrühren. Dies geschieht in der Regel auf pharmakologischem Weg, indem beispielsweise das Lokalanästhetikum Lidocain in das Ableitungsareal appliziert wird, wo es die Nervenaktivität vorübergehend (10–20 min) blockiert. Für die Analyse der Feldpotenziale werden sowohl der lineare Anstieg der Potenzialverläufe (als Ausdruck der Stärke der postsynaptischen Generatorpotenziale) als auch die Amplitude des Populations-Spike (als Ausdruck der Stärke der generierten Aktionspotenziale) bestimmt.

Einzelzellableitungen

Mithilfe der Elektrodenbündel und aufwändiger mathematischer Verfahren lässt sich die Aktivität einzelner Neuronen isolieren und untersuchen. Auch in diesem Fall handelt es sich um extrazelluläre Ableitungen. Die Elektroden müssen sich diesmal jedoch in unmittelbarer Nähe zum abzuleitenden Neuron befinden. Aus diesem Grund kann nur von einigen wenigen Elektroden des Elektrodenbündels, die sich nach der Operation zufällig in der Nähe eines abzuleitenden Neurons befanden, Einzelzellaktivität abgeleitet werden. Dem wird entgegengewirkt, indem die Elektroden mittels einer feinmechanischen Apparatur in ihrer Tiefe adjustiert werden. Trotzdem kommt es häufig vor, dass die chronisch implantierten Elektroden die abzuleitenden Neuronen im Verlauf des Experiments »verlieren«, da das Gehirn keine starre Masse darstellt, die fest mit dem Schädel verwachsen ist.

Bei Einzelzellableitungen wird das Entladungsmuster der Neuronen aufgezeichnet. Da die Entladungen (*spikes*) Aktionspotenziale widerspiegeln, folgen sie dem Alles-oder-nichts-Gesetz. Veränderungen in der neuronalen Aktivität werden deshalb nicht als Amplitudenänderung, sondern als Änderung der Häufigkeit der Entladungen pro Zeiteinheit erfasst.

6.9.2 Langzeitpotenzierung

Erfassung von Lernprozessen mithilfe der Langzeitpotenzierung

Seit einigen Jahren werden elektrophysiologische Ableitungen in narkotisierten oder frei beweglichen Tieren eingesetzt, um lerninduzierte Veränderungen in der interneuronalen Kommunikation aufzuzeigen und diese in Modellsystemen zu beschreiben. Man geht davon aus, dass Lernprozesse mit Langzeitveränderungen in der synaptischen Übertragung einhergehen. Bereits 1949 formulierte der kanadische Physiologe Donald Hebb sein berühmtes Prinzip (◻ Box).

> **Box**
>
> **Hebbsches Prinzip**
>
> Synchronisierte Aktivität zweier Neuronen führt zur Verstärkung der sie verbindenden synaptischen Kontakte (Hebb 1949).

Im Jahr 1973 gelang es T. Bliss und T. Lømo, mit der Erstbeschreibung der Langzeitpotenzierung (LTP) ein Tier-

modell zu etablieren (Bliss u. Lømo 1973), das dem Hebbschen Prinzip folgt und heute – ungeachtet auch gegenteiliger Auffassungen (z. B. Shors u. Matzel 1997; Hölscher 1997) – als das beste zelluläre Modell für die synaptische Plastizität bei Lernprozessen gilt (Bliss u. Collingridge 1993; Martin et al. 2000).

Das LTP-Experiment

Untersuchungen zur LTP werden klassischerweise am Hippokampus durchgeführt. Dieser verfügt über eine einfache Struktur mit gut beschriebenen Projektionsbahnen, die auch im Hirnschnitt erhalten bleiben. Vereinfachend wird von einem trisynaptischen Schaltkreis ausgegangen, der die verschiedenen Neuronenpopulationen der Hippokampusformation miteinander verbindet (Amaral u. Witter 1989). So gelangen die elektrischen Impulse

- vom entorhinalen Kortex über den Tractus perforans zum Gyrus dentatus,
- von dort über die Moosfasern zur CA3-Region
- und weiter über die Schaffer-Kollateralen zur CA1-Region.

In Abhängigkeit von der zu untersuchenden Region werden eine Ableitungselektrode in das Zielgebiet und eine Stimulationselektrode in die entsprechende afferente Projektionsbahn implantiert. Die korrekte Platzierung der Elektroden kann bereits während des chirurgischen Eingriffs im narkotisierten Tier durch die Ableitung typischer Feldpotenziale überprüft werden. Voraussetzung ist die Wahl eines geeigneten Narkotikums (z. B. Barbiturate), das die Generierung exzitatorischer Feldpotenziale zulässt.

Sowohl die Ableitungs- als auch die Stimulationselektroden werden in der Regel im Labor angefertigt, was nach etwas Übung wenige Probleme bereiten sollte. Bei der Konstruktion und Implantation der Ableitungselektroden ist zu beachten, dass eine zusätzliche Silberballelektrode an den Elektrodenblock angebracht wird. Diese wird bei der Operation auf dem Kortex platziert und dient der Erdung (Davis et al. 1997). Am Versuchstag werden die Tiere über Drähte mit der Versuchsapparatur verbunden und die Ableitungselektrode zusätzlich mit einem Oszilloskop, um die neuronale Aktivität im Ableitungsareal auch zwischen den Testimpulsen verfolgen zu können. Die abgeleiteten Feldpotenziale werden verstärkt (beginnend mit einem Vorverstärker in Tiernähe), gefiltert, digitalisiert und über spezielle Interface-Karten in den Rechner geleitet, wo sie mithilfe von Spezialsoftware aufgearbeitet werden. Eine kostengünstige und häufig genutzte Möglichkeit für den Einstieg in die Messung der LTP wurde von Wissenschaftlern der Universität Bristol entwickelt und kann von der dortigen Internetseite kostenlos heruntergeladen werden (*http://www.ltp-program.com/*).

Um Störungen durch elektromagnetische Strahlungen zu verhindern, werden die chirurgischen Eingriffe und die Ableitungen in Faradayschen Käfigen durchgeführt.

Ein typisches LTP-Experiment setzt sich aus drei Phasen zusammen:

1. Erfassung der Basallinie,
2. Induktion der LTP,
3. Ableitung der veränderten synaptischen Übertragung.

Zunächst wird die Stabilität der durch definierte Einzelimpulse induzierten Feldpotenziale überprüft. Anschließend wird der Zusammenhang zwischen Reizintensität und Stärke der Feldpotenziale untersucht. Ausgehend von der sich ergebenden sigmoidalen Kurve wird diejenige Reizintensität ermittelt, bei der die Feldpotenziale etwa 40–50% ihrer maximalen Auslenkung erfahren. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass im Lauf des Experiments sowohl eine Verstärkung als auch eine Verminderung der Reizantwort gemessen werden kann. Die ausgewählte Reizintensität wird dann während des Experiments konstant gehalten.

Ermittlung der Basallinie

Zur Ermittlung einer stabilen Basallinie werden die Einzelimpulse wiederholt vor der LTP-Induktion verabreicht (Testimpulse) und die Stärke der abgeleiteten Feldpotenziale ermittelt. Der Mittelwert der Basalwerte ergibt die Basallinie, auf die alle weiteren Messwerte bezogen werden. Der zeitliche Abstand der Testimpulse sollte so groß sein, dass sich zwei aufeinanderfolgende Impulse nicht in ihrer Wirkung beeinflussen (mindestens 30 s).

Induktion der LTP

Zur Induktion der LTP stehen verschiedene Protokolle zu Verfügung, die auf einer hochfrequenten Abfolge von Einzelimpulsen basieren und dem jeweiligen Versuch angepasst werden müssen. So besteht beispielsweise bei Ableitungen im Gyrus dentatus ein hohes Risiko, dass das Entladungsmuster epileptische Anfälle hervorruft. Nach der LTP-Induktion wird die Gabe der Testimpulse fortgesetzt. Umittelbar nach der LTP-Induktion sind die auf diese Weise evozierten Feldpotenziale kurzzeitig stark erhöht (Kurzzeitpotenzierung), ehe sie sich auf einem etwas niedrigeren – der Basallinie gegenüber jedoch deutlich erhöhten – Niveau einpendeln (Langzeitpotenzierung).

Spezifität der LTP

Um die Frage zu beantworten, ob die LTP spezifisch für die untersuchte Nervenbahn und die resultierenden synaptischen Verschaltungen ist, muss ausgeschlossen werden, dass die Neurone durch das für die LTP-Induktion verwendete artifizielle Entladungsmuster unspezifisch aktiviert werden. Dieser Nachweis lässt sich durch die

Verwendung einer zweiten Stimulationselektrode führen. Diese wird in eine andere Nervenbahn, die ebenfalls zum Ableitungsareal projiziert, implantiert. Anschließend wird unter Basalbedingungen überprüft, ob die beiden stimulierten Projektionsbahnen tatsächlich unabhängig voneinander sind. Während der LTP-Induktion wird nur eine der beiden Nervenbahnen stimuliert, bei der nachfolgenden Testphase beide alternierend. LTP sollte sich nur für diejenige Projektion zeigen lassen, in der ihre Induktion erfolgte.

6.9.3 Langzeitdepression und Langzeitkonsolidierung

Neben der LTP wurde mit der **Langzeitdepression** (LTD) eine zweite Form der synaptischen Plastizität beschrieben, der eine Rolle bei Gedächtnisprozessen zugeschrieben wird (Braunewell u. Manahan-Vaughan 2001). LTP- und LTD-Experimente unterscheiden sich v. a. in der Art des für die jeweilige Induktion verwendeten Entladungsmusters. So wird LTD in der Regel durch die wiederholte Gabe niederfrequenter Einzelimpulse (1 Hz über 15 min) hervorgerufen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass der Erfolg von LTD-Ableitungen in vivo in starkem Maße von der Wahl des Tierstamms abzuhängen scheint und weniger gut reproduzierbar ist als LTP-Ableitungen.

Experimente zur LTP und LTD können sowohl im narkotisierten als auch im wachen Tier durchgeführt werden. Gegenüber In-vitro-Ableitungen haben diese Untersuchungen den Vorteil, dass sie unter physiologischen Bedingungen erfolgen. Dies betrifft u. a. das Arbeiten bei Körpertemperatur und das Vorhandensein intakter neuronaler Regelkreise. Tatsächlich konnte am Beispiel einer genetisch modifizierten Mauslinie gezeigt werden, dass sich LTP im Gyrus dentatus wacher Tiere induzieren lässt, nicht jedoch in narkotisierten Tieren oder gar in Hirnschnitten (Errington et al. 1997). Ein weiterer Vorteil der Untersuchungen im wachen Tier besteht in der Möglichkeit, die Aufrechterhaltung der LTP über längere Zeiträume (Wochen bis Monate) zu verfolgen. Gerade diese späten Phasen sind von entscheidender Bedeutung, wenn es um die Charakterisierung möglicher zellulärer Korrelate der **Langzeitkonsolidierung** von Gedächtnisinhalten geht (Jones et al. 2001).

Analogien von LTP auf der einen und Lernen und Gedächtnis auf der anderen Seite wurden bisher am überzeugendsten am Beispiel der Entstehung des emotionalen Gedächtnisses aufgezeigt (Blair et al. 2001). Der Nachweis indessen, dass es sich bei den jeweils zugrunde liegenden Prozessen um homologe Mechanismen handelt, bleibt noch zu führen. Die Kombination aus In-vivo-Ableitungen, pharmakologischen Behandlungen und Verhaltensbeobachtungen dürfte hierbei einen vielversprechenden Ansatz darstellen.

6.10 Schlaf-EEG bei Mäusen und Ratten

Frauke Ohl

6.10.1 EEG-Ableitungen

Ein EEG wurde bereits vor mehreren Jahrzehnten am Menschen erstmals registriert (Berger 1929). Als neurophysiologische Methode wurde es jedoch erst einige Jahre später akzeptiert, nachdem Bergers Beobachtungen 1934 durch E. D. Adrian bestätigt wurden.

Für eine EEG-Registrierung werden Potenzialschwankungen innerhalb der Großhirnrinde durch einen Elektroenzephalographen verstärkt und aufgezeichnet. Die EEG-Tätigkeit wird hierbei v. a. durch die Synchronisation und Desynchronisation von exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen hervorgerufen, jedoch auch von Gliazellen beeinflusst.

Bereits wenige Jahre nach der Entdeckung des EEG konnte gezeigt werden, dass sich die hirnelektrische Aktivität im Wach- von der im Schlafzustand unterscheidet (Loomis et al. 1936). Darüber hinaus lassen sich auf EEG-Basis auch verschiedene **Schlafstadien** voneinander differenzieren. EEG-Messungen werden daher nicht nur zu Untersuchungen des Schlaf-Wach-Zyklus, sondern auch zur Analyse des **Schlafverhaltens** eingesetzt. Zusätzlich zum EEG wird häufig auch die Aktivität von Kopf-, Augen und Nackenmuskeln aufgezeichnet.

Die im EEG gemessenen Frequenzen werden in verschiedene Frequenzbereiche eingeteilt:
- das δ-Band (0,5–3,5 Hz),
- das θ-Band (4–7 Hz),
- das α-Band (8–13 Hz) und
- das β-Band (>13 Hz).

δ- und θ-Wellen werden hierbei als langsame Wellen den schnellen α- und β-Wellen gegenübergestellt. Des Weiteren wird die mittlere Amplitude der jeweiligen Wellen berechnet.

Schlaf-EEG bei Nagetieren

Die Ableitung eines Schlaf-EEG bei Nagetieren erfordert, anders als beim Menschen, einen invasiven Eingriff. Die Elektroden werden unter Vollnarkose unter die Kopfhaut implantiert und mit Verschraubungen im Schädeldach befestigt. Eine zusätzliche Elektrode wird in den Bereich der Nackenmuskulatur implantiert und dient der Ableitung des EMG. Alle Elektroden laufen in einer Buchse zusammen, die – mit Zahnzement auf dem Schädeldach fixiert – der Aufnahme des Ableitsteckers dient. Die Ableitung des Schlaf-EEG wird einige Tage nach dem Eingriff, von dem die Tiere sich in kurzer Zeit sehr gut erholen, zumeist in einem speziellen Versuchskäfig durchge-

führt. Die Aufhängung des Ableitkabels erfolgt dabei so, dass eine freie und ungestörte Bewegung der Tiere gewährleistet ist.

Schlaf-EEG bei Säugern

Bei Säugern lassen sich zwei physiologisch unterschiedliche Schlafstadien vom Wachstadium abgrenzen. Im Wachzustand zeigt die EEG-Aktivität eine hohe Frequenz bei niedriger Amplitude (Abb. 6.4). Schnelle Augenbewegungen sind namengebend für den REM-Schlaf (*rapid eye movement*). Das **REM-Schlaf-EEG** zeigt charakteristischerweise eine schnelle Aktivität (Abb. 6.5), und es lässt sich eine deutliche Reduktion des Muskeltonus feststellen.

Dem REM-Schlaf gegenübergestellt wird der **Non-REM-Schlaf** (*non-rapid eye movement*) Das Non-REM-Schlaf-EEG zeigt typische, so genannte Schlafspindeln und eine niedrigfrequente, hochamplitudige Aktivität (Abb. 6.6).

Die im Schlaf-EEG beim Menschen gezeigte Unterteilung des Non-REM-Schlafs in mehrere Unterstadien ist bei Tieren nicht erkennbar (Bjorvatn et al. 1998). Jedoch wird bei Nagetieren der Prä-REM-Schlaf von den zuvor genannten Stadien abgegrenzt. Der Prä-REM-Schlaf, der auch Zwischenstadium genannt wird (Glin et al. 1991; Gottesmann 1996), geht zumeist dem REM-Schlaf voraus und ist durch lang anhaltende, spindelähnliche EEG-Aktivität mit hoher Amplitude charakterisiert (Abb. 6.7).

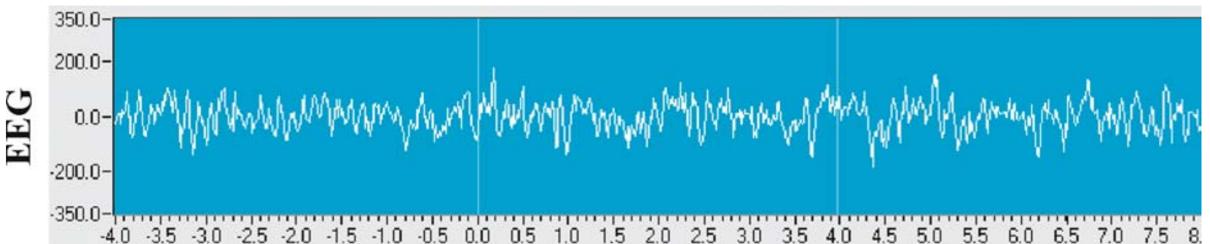


Abb. 6.4. Die EEG-Aktivität während des Wachzustands bei der Maus zeigt eine hohe Frequenz bei niedriger Amplitude. (Aus Storch 2002)

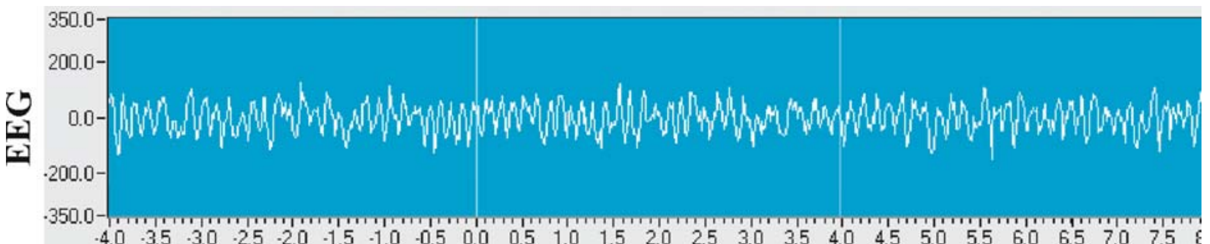


Abb. 6.5. Das REM-Schlaf-EEG bei der Maus zeigt charakteristischerweise eine schnelle Aktivität. (Aus Storch 2002)

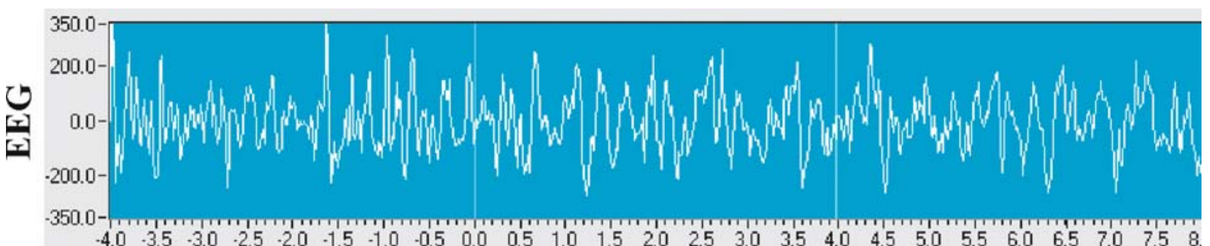


Abb. 6.6. Der Non-REM-Schlaf bei der Maus zeigt typische, so genannte Schlafspindeln (rasche Wellen mit niedriger Amplitude) und eine niedrigfrequente, hochamplitudige Aktivität. (Aus Storch 2002)

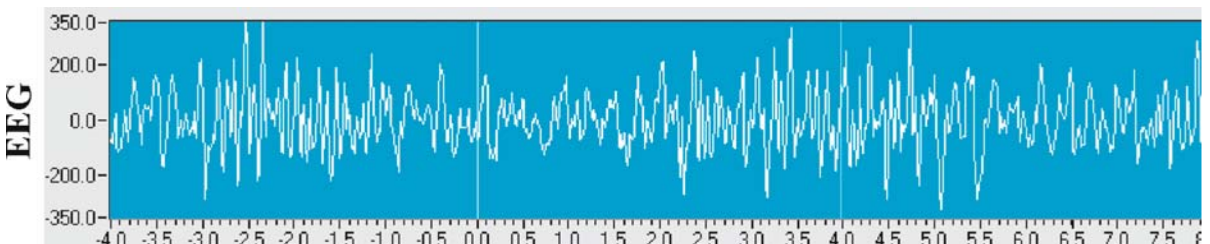


Abb. 6.7. Der Prä-REM-Schlaf ist durch lang anhaltende, spindelähnliche EEG-Aktivität mit hoher Amplitude charakterisiert. (Aus Storch 2002)

Es existieren unterschiedliche Hypothesen zu den Funktionen der verschiedenen Schlafstadien. Der Non-REM-Schlaf wird zumeist als ein Zustand der »physiologischen Wiederherstellung« angesehen (Hartmann 1973; Moruzzi 1972; Oswald 1970). Ihm wird aber auch Bedeutung für die Speicherung und Konsolidierung von Informationen, die im Wachzustand gesammelt wurden, zugeordnet. Eine Funktion des REM-Schlafs kann in der während der Ruhephase notwendigen Eigenaktivierung liegen (Ephron u. Carrington 1966). Insgesamt wird dem Schlaf eine maßgebliche Funktion bei der Erholung des Organismus von der vorangegangenen Periode des Wachseins zugesprochen.

Speziesunterschiede

Bei allen Säugetieren wechseln sich die Schlafstadien REM-Schlaf und Non-REM-Schlaf miteinander ab, wobei jedoch die Dauer dieser alternierenden Zyklen speziesspezifisch variiert. Die Zyklusvariation kann zur Körpergröße und auch zur Größe des Gehirns in Beziehung gesetzt werden. So dauern die REM-/Non-REM-Schlaf-Zyklen beim Menschen etwa 90 min, während sie bei der Ratte nur ca. 10 min dauern. Die gesamte Schlafdauer beim Menschen liegt bei 30%, bei der Ratte dagegen umfasst sie ca. 50% des Tages. Diese Unterschiede werden sowohl durch artspezifische Metabolismusraten als auch durch Umweltfaktoren wie die Nahrungsaufnahme begründet (Allison u. Cecchetti 1976; Meddis 1983; Zepelin u. Rechtschaffen 1974).

Quantitative Analysen

In neueren Schlafstudien wurden auch quantitative Analysen des Schlaf-EEG durchgeführt. Spektralanalysen bei verschiedenen Säugetierarten konnten zeigen, dass der während des Non-REM-Schlafs auftretende so genannte **Slow-wave-Schlaf** (SWS, im EEG indiziert durch die *slow-wave activity*, SWA), den man auch als Tiefschlaf bezeichnen kann, das Schlafbedürfnis widerspiegelt: Die SWA ist zu Beginn des Schlafs am deutlichsten ausgeprägt und nimmt im Verlauf der REM-/Non-REM-Schlaf-Zyklen ab (Borbely et al. 1981). Nach einer verlängerten Wachphase ist die SWA zu Beginn des Schlafs sogar proportional intensiviert (Borbely et al. 1984). Ebenso zeigt sich, dass nach einer nur sehr kurzen Wachphase die SWA nur sehr schwach ausgeprägt ist (Huber et al. 2001). Die SWA ist somit ein **Indikator für die Schlaftiefe** oder Intensität des Non-REM-Schlafs und scheint insgesamt homöostatisch reguliert zu werden und einen Erholungsprozess widerzuspiegeln.

Auch die **Aufwachschwelle** verändert sich mit dem Schlafbedürfnis: Untersuchungen an Ratten konnten beispielsweise zeigen, dass die Aufwachschwelle nach einer verlängerten Periode des Wachseins deutlich erhöht war (Frederickson u. Rechtschaffen 1978).

6.10.2 Das Schlafverhalten von Nagetieren als Modell für den Menschen

Grundlegende Schlafcharakteristika lassen sich bei Säugern stabil und analog im EEG darstellen. Schlaf-EEG-Untersuchungen an Nagetieren bieten daher eine gute Möglichkeit, grundlegende Mechanismen des menschlichen Schlafs modellhaft zu untersuchen. Zur Einschätzung der Effektivität und Wirkungsweise pharmakologischer Manipulationen des Schlafverhaltens werden Nagetiere häufig zu Beginn ihrer Aktivitätsphase untersucht, da Ratten und Mäuse hier einen stark fragmentierten Schlaf zeigen, der beim Menschen als pathologisch einzustufen wäre.

Obwohl die Definition eines artspezifischen Charakteristikums als Modell für einen pathologischen Zustand kritisch betrachtet werden sollte, ist die Reaktion der nachtaktiven Nagetiere auf Hypnotika mit der des Menschen häufig gut vergleichbar.

6.11 Mikrodialyse

Carsten T. Wotjak

Eine der Grundeigenschaften von Nervenzellen ist die Kommunikation mittels chemischer Botenstoffe. Dem klassischen Prinzip der Informationsübertragung folgend, erreichen Aktionspotenziale präsynaptische Nervenendigungen, in denen elektrische Information über das verstärkte Einströmen von Calciumionen in das Zytoplasma in chemische Information umgewandelt wird. Dabei verschmelzen synaptische Vesikel mit der präsynaptischen Membran und setzen die in ihnen enthaltenen Botenstoffe (Neurotransmitter) in den synaptischen Spalt frei. Die Neurotransmitter diffundieren durch den mit Extrazellularflüssigkeit gefüllten und mit einer Vielzahl von strukturbildenden Glykoproteinen angereicherten synaptischen Spalt zur Postsynapse, wo sie an entsprechende Rezeptormoleküle binden. Die chemische Signalübertragung wird beendet, indem beispielsweise der Ligand-Rezeptor-Komplex internalisiert wird, die Neurotransmitter in die Prä- bzw. Postsynapse aufgenommen und dort metabolisiert werden oder die Neurotransmitter unmittelbar im synaptischen Spalt durch spezielle Enzyme abgebaut werden. Auf diese Weise wird zusätzlich gewährleistet, dass die Neurotransmitter nur in geringem Maße aus dem synaptischen Spalt diffundieren und Rezeptoren an anderen Synapsen aktivieren.

6.11.1 Spezifität der Signalübertragung

Die Spezifität der Signalübertragung wird somit bei den klassischen Neurotransmittern, zu denen vor allem exzitatorische und inhibitorische Aminosäuren wie Glutamat und GABA zählen, durch das exklusive Wirken der Botenstoffe an bestimmten Synapsen gewährleistet und hängt vom Verschaltungsmuster der Neurone ab. Für dieses Übertragungsprinzip wurde der Terminus *wiring transmission* eingeführt (Zoli et al. 1999).

Für eine Vielzahl chemischer Botenstoffe finden sich die entsprechenden Bindungspartner jedoch nicht auf der postsynaptischen Membran. Die Rezeptoren sind entweder unmittelbar außerhalb der Synapse oder aber auf Dendriten und Somata von Nervenzellen sogar weiter entfernter Neurone bzw. Hirnregionen angesiedelt (Herkenham 1987). Die Existenz von Rezeptoren außerhalb der Synapse und abseits der Freisetzungsorte lässt sich dadurch erklären, dass die Botenstoffe aus dem synaptischen Spalt diffundieren oder nichtsynaptisch, d. h. aus Dendriten, Somata und Axonschwellungen (Varikositäten), freigesetzt werden können (Zupanc 1996; Ludwig u. Pittman 2003). Sie erreichen dann ihre Rezeptoren über Diffusion im Extrazellularraum. Diese Art der Signalübertragung wird als *volume transmission* bezeichnet (Zoli et al. 1999). Ihre Spezifität wird nicht durch synaptische Verschaltung, sondern durch die Exklusivität der Rezeptor-Ligand-Interaktion gewährleistet, analog zur Signalübertragung von Hormonen und Cytokinen über das Blut bzw. die interstitielle Flüssigkeit.

Anders als bei der *wiring transmission* werden bei der *volume transmission* Botenstoffe mit komplizierterer chemischer Struktur freigesetzt (z. B. Peptide, Katecholamine und Monoamine). Dies gewährleistet, dass die Rezeptoren eine ausreichende Affinität für die chemischen Signale entwickeln und diese auch in starker Verdünnung von anderen Botenstoffen unterscheiden können. Die *volume transmission* hat den Vorteil, dass ohne zusätzlichen Energieaufwand ein Vielzahl von Nervenzellen auch in entfernten Hirnarealen in ihrer Aktivität beeinflusst werden kann (Aiello u. Rita 2000). Botenstoffe, die auf diese Weise wirken, werden deshalb auch als **Neuromodulatoren** bezeichnet.

Seit den Pionierleistungen von Otto Loewi und Henry H. Dale zur chemischen Signalübertragung bei Nervenzellen sind Wissenschaftler und Ärzte bestrebt, die Prinzipien der interneuronalen Kommunikation aufzuklären und zu beeinflussen. Untersuchungen an isolierten Hirnregionen vernachlässigen die komplizierten Regelkreise des Gesamtorganismus, und es lassen sich keine Zeitverläufe der Freisetzungsprozesse unter verschiedenen physiologischen Zuständen verfolgen. Auch die Liquorpunktion, die eine Bestimmung der chemischen Zusammensetzung der Zerebrospinalflüssigkeit im lebenden Organismus ermöglicht, unterliegt deutlichen Einschränkungen. So gestatten **Liquoranalysen** keine Aussagen über dynamische Prozesse der Signalübertragung in bestimmten Hirnregionen, da dem Liquor neben Funktionen der Signalübertragung auch eine Aufgabe beim Abtransport von Neurotransmittern, Neuromodulatoren und deren Metaboliten zukommt und die entsprechenden Substanzen aus den verschiedensten Hirnregionen in den Liquor gelangen können.

6.11.2 Prinzip und Durchführung der Mikrodialyse

Der experimentelle Zugriff auf diese Problemstellung gelang erst durch die Entwicklung der Mikrodialysetechnik (Benveniste u. Huttemeier 1990). Diese Methode basiert auf der freien Diffusion der Botenstoffe durch eine semipermeable Membran. Ein entsprechender Membranschlauch, der im Rahmen einer stereotaktischen Operation in ein bestimmtes Hirnareal implantiert wurde, wird mit einer Flüssigkeit, die in ihrer Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit möglichst nahe kommt, mit einer genau festgelegten Geschwindigkeit perfundiert. Die in den Extrazellularraum freigesetzten Botenstoffe diffundieren entlang ihres Konzentrationsgradienten durch die Membran in die Dialyseflüssigkeit. Diese wird außerhalb der Versuchsperson bzw. des Versuchstieres für nachfolgende physiko- bzw. radiochemische Analysen aufgefangen.

Die **Menge an Botenstoffen** (Ausbeute, *recovery*), die in der Dialyseflüssigkeit gefunden werden kann, wird durch eine Reihe von Parametern beeinflusst, wie z. B.

- die Diffusionseigenschaften des Extrazellularraums,
- die physiko-chemischen Eigenschaften der Botenstoffe und der Dialysemembran,
- die Dialysegeschwindigkeit und
- die Ausgangskonzentration der Botenstoffe.

Die Ausbeute ist in der Regel sehr gering und liegt zwischen 1% (Neuropeptide) und 20% (Aminosäuren, Katecholamine). Unter Berücksichtigung der geringen Ausgangskonzentration liegt bei kurzen Dialyseintervallen der Gehalt an Botenstoffen in der Dialyseflüssigkeit häufig unter der Nachweisgrenze. Um die Stoffkonzentration in den Proben zu erhöhen, werden die Dialyseintervalle ausgedehnt und betragen in der Regel zwischen 10–30 min. Somit eignet sich die Mikrodialysetechnik v. a. für Untersuchungen längerfristiger Prozesse, bei denen die Botenstoffe verstärkt in die extrazelluläre Flüssigkeit gelangen, d. h. für das Studium der *volume transmission*, nicht jedoch der *wiring transmission*.

Kontrollexperimente

Durch die Implantation der Mikrodialysesonden wird Hirngewebe in nicht unerheblichem Umfang verletzt. Da-

bei kommt es nicht nur zur Zerstörung von Nervenzellen, was den Gebrauch der Mikrodialyse auf Untersuchungen größerer Hirnareale einschränkt, sondern auch zur Bildung einer Glianarbe durch Astrozyten, gegebenenfalls auch zur Aktivierung von Mikroglia als Abwehrreaktion des Organismus auf den Fremdkörper. Solche Prozesse reduzieren die *recovery* zusätzlich, da weitere Diffusionsbarrieren gebildet werden.

Gleichzeitig gilt es zu berücksichtigen, dass nicht nur Neurone, sondern auch Gliazellen durch Freisetzungs- und Aufnahmeprozesse aktiv in die Regulation der extrazellulären Substanzkonzentration einbezogen sind (Fields u. Stevens-Graham 2002). Bei dynamisch regulierten Freisetzungsprozessen muss folglich der Nachweis geführt werden, dass die untersuchte Substanz neuronalen Ursprungs ist. Dies geschieht, indem überprüft wird, ob die Blockade von Aktionspotenzialen durch Tetrodotoxin sowie die Reduktion des Calciumeinstroms in die Präsynapse mittels Chelatbildnern die Substanzfreisetzung unterdrücken.

Als Positivkontrolle dient ferner eine gezielte Depolarisation der Neurone im Dialyseareal mittels kaliumhypertoner Lösung, mit der Erwartung einer verstärkten Substanzausschüttung. Die Kontrollexperimente lassen sich recht einfach durchführen, da die Substanzen in das Dialysemedium eingeschlossen werden können und – in Umkehrung des Dialyseprinzips (Retrodialyse) – in das Dialyseareal gelangen.

Erholungszeit der Tiere und Versuchsdauer

Mikrodialysesonden müssen nicht unbedingt von kommerziellen Anbietern bezogen werden. Für Experimente mit chronisch implantierten Sonden kann man sie auch weitaus kostengünstiger selbst anfertigen (Horn u. Engelmann 2001). In jedem Fall muss den Tieren nach dem chirurgischen Eingriff eine ausreichende Erholungszeit eingeräumt werden, um die Freisetzungsprozesse unter möglichst physiologischen Bedingungen untersuchen zu können. Da das Risiko der Ummantelung der Dialysemembran durch Gliazellen mit fortschreitender Verweildauer im Gehirn zunimmt (v. a., wenn die Sonde bereits perfundiert wurde), kann der optimale Zeitpunkt für die Durchführung der Mikrodialyseexperimente nur einen Kompromiss zwischen Erholungszeit und Verweildauer der Sonden im Gehirn darstellen.

Eine interessante Möglichkeit zur Lösung dieses Konflikts ergibt sich aus der Verwendung von **Führungskanülen**. Diese werden den Tieren permanent implantiert. Nach der Operation haben die Tiere ausreichend Zeit, sich von dem chirurgischen Eingriff zu erholen, ehe die Mikrodialysesonden durch die Führungskanüle in das Dialyseareal eingeführt werden. Auch in diesem Fall muss mit dem Experiment gewartet werden (in der Regel 6–12 h), damit sich das Hirngewebe von der akuten Traumatisierung durch das Einführen der Sonde erholt und eine Kontamination des Dialyseareals durch verletzte Blutgefäße ausgeschlossen werden kann.

Basalwerte

Für eine kontrollierte Analyse der Mikrodialysedaten ist es erforderlich, eine Basalfreisetzung im unstimulierten Tier zu bestimmen, mit deren Hilfe dann die einzelnen Messwerte normalisiert werden können. Praktisch geschieht dies, indem das Hirnareal zunächst für einige Stunden (3–12 h) ohne Probenaufnahme dialysiert wird (»Spülen«), bis sich ein Gleichgewicht in den Freisetzungsprozessen eingestellt hat. Anschließend werden wenigstens drei stabile Basalwerte erhoben, deren Mittelwert 100% gesetzt wird. Alle Messwerte werden dann auf diesen Mittelwert bezogen. Prozentuale Angaben zur Substanzkonzentration in den aufgefangenen Proben können jedoch nur dann korrekt interpretiert werden, wenn Angaben zu den Absolutwerten der Basalfreisetzung vorliegen.

Box

Die Mikrodialysetechnik stellt eine recht robuste Methode dar, die es gestattet, im frei beweglichen Tier die Freisetzung ausgewählter chemischer Botenstoffe im Gehirn zu verfolgen. Sie ist wenig invasiv und beeinträchtigt das Versuchstier kaum in seinem Verhalten. Ihre Handhabung ist relativ einfach, und sie lässt sich problemlos mit pharmakologischen Behandlungen verbinden. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Hinweise sollte ihrer breiten Anwendung wenig im Wege stehen.

6.12 In-vivo-Bildgebung

Thomas Michaelis
und Eberhard Fuchs

Die Organisation des Gehirns und besonders seine Funktion lassen sich nicht allein aus der Kenntnis seiner zellulären Komponenten und deren Wechselwirkungen erklären. Für ein tieferes und weiterführendes Verständnis seiner Funktionen bedarf es neuer, nichtinvasiver Ansätze, die ergänzend zu elektrophysiologischen Methoden (z. B. In-vivo-Elektrophysiologie, EEG) oder Mikrodialyse eine wiederholte Untersuchung des intakten, lebenden Gehirns auch über einen längeren Zeitraum ermöglichen. Dieses Ziel verfolgen räumlich auflösende und bildgebende Verfahren wie CT (Computertomographie), SPECT (*single-photon emission computed tomography*, Einzelphotonenemissionstomographie), PET (Positronenemissionstomographie) und MRT (Magnetresonanztomographie).

Ausgehend von Technologien, die seit einigen Jahren erfolgreich beim Menschen zur Untersuchung der Anato-

mie, des Stoffwechsels und der Funktion des Gehirns eingesetzt werden, konnten gerade in den letzten Jahren große Fortschritte bei der Anwendung dieser bildgebenden Verfahren auf Labortiere erzielt werden. Stimuliert wurde diese Entwicklung durch die Fortschritte besonders in der Neurogenetik. So gibt es heute eine Vielzahl genetisch modifizierter Mausstämme für die unterschiedlichsten Erkrankungen des Menschen.

Bei der In-vivo-Bildgebung am Gehirn der **Maus** besteht die besondere technische Herausforderung in der Kleinheit des Untersuchungsobjekts, die das zeitliche und räumliche Auflösungsvermögen einschränken. Typische Abmessungen eines Mäusehirns sind:
- Länge 14 mm,
- Breite 9 mm,
- Höhe 6 mm.

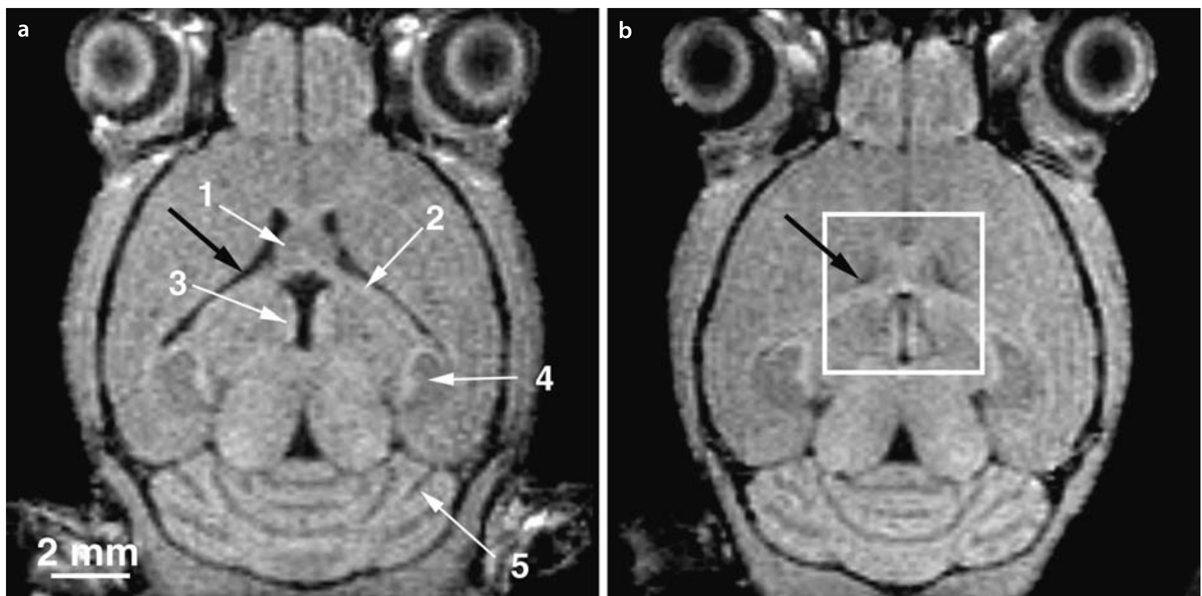
Techniken, die ionisierende Strahlung oder spezielle radioaktive Substanzen benötigen, verfügen zwar über eine gute zeitliche Auflösung, haben aber – mit Ausnahme der CT – physikalisch bedingt nur eine unzureichende räumliche Auflösung. Dagegen können relevante Hirnstrukturen der Maus mithilfe der MRT dargestellt werden. Die Aufnahme eines geeigneten dreidimensionalen MRT-Datensatzes mit entsprechender Auflösung (etwa 0,1 mm in den drei Raumrichtungen) dauert etwa 1,5 h. Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus der Möglichkeit, aus diesem Datensatz Schnittbilder in beliebiger Orientierung rekonstruieren zu können. Daher soll im Folgenden auf einige neue Aspekte der MRT eingegangen werden.

6.12.1 MRT-Untersuchungen des Gehirns

Die MRT beruht auf der Beobachtung von Radiofrequenzsignalen, die von den Atomkernen vieler Elemente abgestrahlt werden, wenn sie sich in einem starken Magnetfeld befinden und mit einem kurzen Hochfrequenzpuls (UKW-Bereich) angeregt werden. Die meisten Anwendungen der MRT verwenden die Kerne des Wasserstoffs (Protonen), da er – in Wasser und Fetten gebunden – in hoher Konzentration in fast allen Geweben vorhanden ist.

Eine Stärke der MRT liegt in der Vielfalt der Gewebeeigenschaften, die das gemessene Signal beeinflussen. Die zum Teil deutliche Kontrastierung der verschiedenen Gewebearten beruht vorrangig auf Konzentrationsunterschieden der Protonen (»Spindichte«) und unterschiedlichen Relaxationszeiten (T1 und T2) in verschiedenen Geweben. Daneben stehen Verfahren zur Verfügung, die sensitiv gegenüber Blutfluss und Sauerstoffgehalt (Angiographie, funktionelle MRT), Diffusionsprozessen oder dem Gehalt von Makromolekülen sind. Durch die entsprechende Wahl geeigneter Messparameter kann das gemessene Signal verschieden stark betont und »gewichtet« werden; es können also gezielt einzelne dieser Eigenschaften »abgebildet« werden. Damit ermöglicht die MRT die quantitative Darstellung und Lokalisierung anatomischer Strukturen, struktureller oder pathologischer Veränderungen sowie physiologischer und funktioneller Eigenschaften (Frahm 2000).

Deutliche neuroanatomische Unterschiede zwischen zwei Mausstämmen zeigt ◻ Abb. 6.8. Das T1-gewichtete

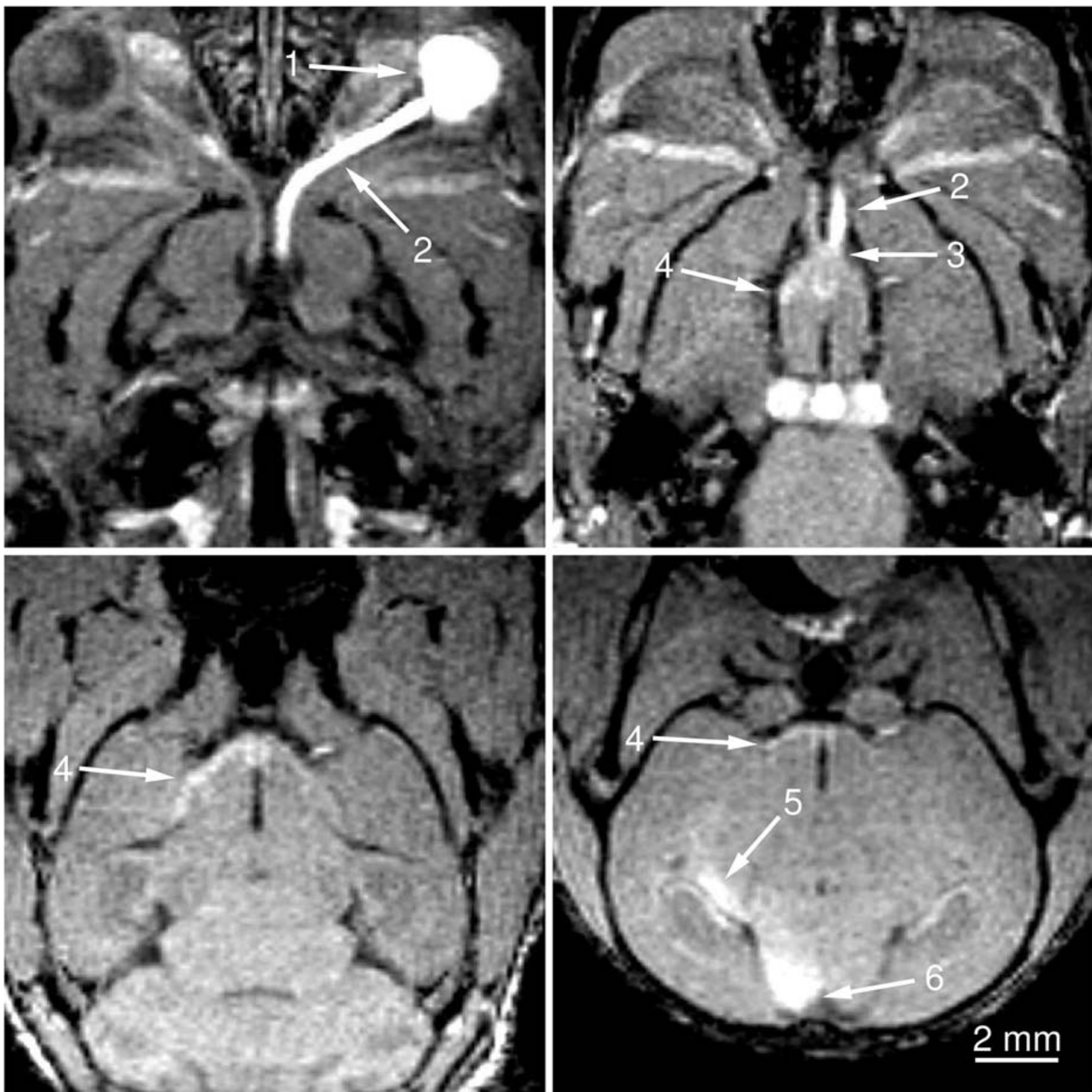


◻ **Abb. 6.8.** Neuroanatomische Unterschiede zwischen verschiedenen Mausstämmen. 3D-MRT des Gehirns einer C57BL/6J-Maus (**a**) und einer BALB/c-Maus (**b**) in vivo. Die Bilder entsprechen einer horizontalen Schnittführung. Bei der C57BL/6J-Maus sind die Lateralventrikel deutlich größer als bei der BALB/c-Maus (*schwarze Pfeile*). *1* Laterales Septum, *2* Fimbria hippocampi, *3* Nucleus habenulae, *4* Hippokampus, *5* Windungen des Kleinhirns. (Mod. nach Natt et al. 2002)

Schnittbild des Gehirns einer C57BL/6J-Maus ist in ◘ Abb. 6.8a dargestellt. Verglichen mit BALB/c-Mäusen (◘ Abb. 6.8b) haben C57BL/6J-Mäuse größere Ventrikel. Das Beispiel demonstriert, dass neben der Zuordnung von Strukturen auch volumetrische Untersuchungen wie die Ermittlung der Größe der Liquorräume möglich sind.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit liegt in der Darstellung **funktionaler Projektionen.** Hierbei wird der axonale Transport von Ionen genutzt. So können Manganionen (Mn^{2+}) analog zu Calciumionen (Ca^{2+}) von Neuronen aufgenommen und entlang von Axonen transportiert werden. Für die MRT ist wichtig, dass Mn^{2+}-Ionen aufgrund ihrer paramagnetischen Eigenschaften die Relaxationszeit T1 stark verkürzen, sodass in T1-gewichteten Schnittbildern das mit Mn^{2+} angereicherte Gewebe besonders hell zur Darstellung kommt. Dieses Prinzip kann zur Darstellung der Projektionen von der Retina in das Gehirn der Maus benutzt werden (Übersicht bei Watanabe et al. 2004; ◘ Abb. 6.9).

Zunehmend gewinnt die **lokalisierte Protonen-MR-Spektroskopie** im Gehirn der Maus an Bedeutung. Sie liefert detaillierte Informationen über den Hirnstoffwechsel (Schwarcz et al. 2003). Die spektroskopische Messung erlaubt die Bestimmung der intrazellulären



◘ **Abb. 6.9.** Hochauflösendes T1-gewichtetes 3D-MRT des Gehirns einer Maus in vivo, die das verstärkte Signal der Sehbahn 20 h nach Applikation von Mn^{2+}-Ionen in das linke Auge zeigt. *1* linke Retina, *2* linker Nervus opticus, *3* Chiasma opticum, *4* rechter Tractus opticus, *5* rechtes Corpus geniculatum laterale, *6* rechter Colliculus superior. (Mod. nach Natt et al. 2002)

Konzentrationen wichtiger Metabolite (Abb. 6.10), beispielsweise
- *N*-Acetylaspartat (neuronaler Marker),
- *myo*-Inosit (glialer Marker),
- Kreatin und Phosphokreatin (Marker des Energiestoffwechsels),
- cholinhaltige Verbindungen (Marker der Integrität von Zellmembranen).

6.12.2 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Zu einem neuen und wichtigen Werkzeug der MRT hat sich in den letzten Jahren die nichtinvasive Messung von Diffusionsprozessen entwickelt. Von besonderem Interesse ist die Diffusions-Tensor-Bildgebung der weißen Hirnsubstanz. Mit ihr kann die Orientierung der Nervenfasern bestimmt und damit der Verlauf von Nervenfaserverbindungen rekonstruiert werden. Diese Information eröffnet die Möglichkeit, die Verschaltung verschiedener Zentren im lebenden Gehirn zu untersuchen (Boretius et al. 2004). Dabei können bisher nur Faserbündel dargestellt werden, die im Vergleich zur erreichten räumlichen Auflösung in den MR-Bildern hinreichend dick sind. Dünne Fasern, die für die Hirnfunktion eine nicht minder wichtige Bedeutung haben, sind mit den gegenwärtigen Methoden nicht darstellbar. Methodische Weiterentwicklungen und technische Verbesserungen könnten in den nächsten Jahren jedoch zu einer Lösung dieser Probleme führen.

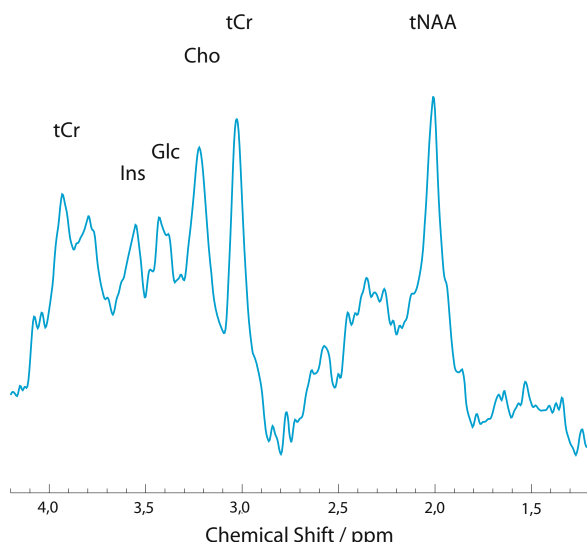


Abb. 6.10. Protonen-MR-Spektrum des Gehirns einer BALB/c-Maus in vivo (Messvolumen Abb. 6.8b). Die wesentlichen Resonanzen entsprechen den Hirnmetaboliten *N*-Acetylaspartat (*tNAA*), Kreatin und Phosphokreatin (*tCr*), cholinhaltige Verbindungen (*Cho*), Glucose (*Glc*) sowie *myo*-Inosit (*Ins*)

Literatur

Aiello GL, Rita P (2000) The cost of an action potential. J Neurosci Methods 103: 145–149

Akbarian S, Huang HS (2006) Molecular and cellular mechanisms of altered GAD1/GAD67 expression in schizophrenia and related disorders. Brain Res Brain Res Rev 52: 293–304

Alfonso J, Frasch AC, Flugge G (2005) Chronic stress, depression and antidepressants: effects on gene transcription in the hippocampus. Rev Neurosci 16: 43–56

Allison T, Cicchetti DV (1976) Sleep in mammals: ecological and constitutional correlates. Science 194: 732–734

Amaral DG, Witter MP (1989) The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. Neuroscience 31: 571–591

Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J (1999) Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. Biol Psychiatry. 46: 1309–1320

Benveniste H, Huttemeier PC (1990) Microdialysis – theory and application. Prog Neurobiol 35: 195–215

Berger H (1929) Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr 87: 527–570

Bjorvatn B, Fagerland S, Ursin R (1998) EEG power densities (0.5–20 Hz) in different sleep-wake stages in rats. Physiol Behav 63:413–417

Blair HT, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, LeDoux JE (2001) Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. Learn Mem 8: 229–242

Bliss TV, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 361: 31–39

Bliss TV, Lømo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol 232: 331–356

Borbely AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D (1981) Sleep deprivation: effects on sleep stages and EEG power density in man. Electroenceph Clin Neurophysiol 51: 483–493

Borbely AA, Tobler I, Hanagasioglu M (1984) Effects of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the rat. Behav Brain Res 14: 171–182

Boretius S, Natt O, Watanabe T, Tammer R, Ehrenreich L, Frahm J, Michaelis T (2004) In vivo diffusion tensor mapping of the brain of squirrel, monkey, rat and mouse using single-shot STEAM MRI. MAGMA 17: 339–347

Braunewell KH, Manahan-Vaughan D (2001) Long-term depression: a cellular basis for learning? Rev Neurosci 12: 121–140

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 301: 386–389

Chen J, Lipska BK, Weinberger DR (2006) Genetic mouse models of schizophrenia: from hypothesis-based to susceptibility gene-based models. Biol Psychiatry 59: 1180–1188

Davis S, Bliss TV, Dutrieux G, Laroche S, Errington ML (1997) Induction and duration of long-term potentiation in the hippocampus of the freely moving mouse. J Neurosci Methods 75: 75–80

Drevets WC, Frank E, Price JC et al (1999) PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. Biol Psychiatry 46: 1375–1387

Ephron HS, Carrington P (1966) Rapid eye movement sleep and cortical homeostasis. Psychol Rev 73: 500–526

Errington ML, Bliss TV, Morris RJ, Laroche S, Davis S (1997) Long-term potentiation in awake mutant mice (letter). Nature 387: 666–667

Fendt M, Schwienbacher I, Koch M (2000) Amygdaloid *N*-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid (A) receptors regulate sensorimotor gating in a dopamine-dependent way in rats Neuroscience 98: 55–60

Feldman R, Meyer J, Quenzer L (1997) Principles of neuropharmacology. Sinauer, Sunderland, MA

Fields RD, Stevens-Graham B (2002) New insights into neuron-glia communication. Science 298: 556–562

Flügge G, van Kampen M, Meyer H, Fuchs E (2003) Alpha2A and alpha2C-adrenoceptor regulation in the brain: alpha2A changes persist after chronic stress. Eur J Neurosci 17: 917–928

Frahm J (2000) Mit Kilogauss ins menschliche Gehirn. Anatomie, Stoffwechsel und Funktion. Gauss-Gesellschaft e.V. Göttingen, Mitteilungen Nr. 37, S 3–16

Frederickson CJ, Rechtschaffen A (1978) Effects of sleep deprivation on awakening thresholds and sensory evoked potentials in the rat. Sleep 1: 467–476

Fuchs E, Flügge G (2002) Social stress in tree shrews: effects on physiology, brain function, and behavior of subordinate individuals. Pharmacol Biochem Behav 73: 247–258

Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Monoamine transporters: from genes to behaviour. Annu Rev Pharmacol Toxicol 43: 261–284

Geyer MA, Markou A (1995) Animal models of psychiatric disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) Psychopharmacology: the fourth generation of progress. Raven Press, New York, pp 787–798

Glin L, Arnaud C, Berracochea D, Galey D, Jaffard R, Gottesmann C (1991) The intermediate stage of sleep in mice. Physiol Behav 50: 951–953

Gottesmann C (1996) The transition from slow-wave sleep to paradoxical sleep: evolving facts and concepts of the neurophysiological processes underlying the intermediate stage of sleep. Neurosci Biobehav Rev 20: 367–387

Güler NF, Übeyli ED (2002) Theory and applications of biotelemetry. J Med Syst 26: 159–178

Hartmann EL (1973) The functions of sleep. Yale University Press, New Haven, CT

Hebb DO (1949). Organization of behavior: a neuropsychological theory. Wiley, New York, p 62

Herkenham M (1987) Mismatches between neurotransmitter and receptor localizations in brain: observations and implications. Neuroscience 23: 1–38

Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR (2004) Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. Neuropharmacology 47: 1117–1134

Hölscher C (1997) Long-term potentiation: a good model for learning and memory? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 21: 47–68

Holsboer F (1999) Molekulare Mechanismen der Depressionstherapie. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg) Erkrankungen des Zentralnervensystems. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 273–318

Holsboer F (2003) Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. Curr Opin Investig Drugs 4: 46–50

Horn TF, Engelmann M (2001) In vivo microdialysis for nonapeptides in rat brain – a practical guide. Methods 23: 41–53

Huber R, Deboer T, Tobler I (2001) Topography of EEG dynamics after sleep deprivation in mice. J Neurophysiol 84: 1888–1893

Jones MW, Errington ML, French PJ et al (2001) A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories. Nature Neurosci 4: 289–296

Keck ME, Holsboer F, Muller MB (2004) Mouse mutants for the study of corticotropin-releasing hormone receptor function: development of novel treatment strategies for mood disorders. Ann NY Acad Sci 1018: 445–457

Kirby LG, Lucki I (1998) The effect of repeated exposure to forced swimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine in the rat. Stress 2: 251–263

Kornhuber J, Wiltfang J, Bleich S (2004) The etiopathogenesis of schizophrenias. Pharmacopsychiatry 37(Suppl 2): S103–S112

Kramer K, Kinter L, Brockway BP, Voss HP, Remie R, Van Zutphen BL (2001) The use of radiotelemetry in small laboratory animals: recent advances. Contemp Top Lab Anim Sci 40: 8–16

Lesch KP (2005) Serotonergic gene inactivation in mice: models for anxiety and aggression? Novartis Foundation Symposium 268: 111–140

Linthorst AC, Flachskamm C, Holsboer F, Reul JM (1996) Activation of serotonergic and noradrenergic neurotransmission in the rat hippocampus after peripheral administration of bacterial endotoxin: involvement of the cyclo-oxygenase pathway. Neuroscience 72: 989–997

Lister RG (1990) Ethologically based animal models of anxiety disorders. Pharmacol Ther 46: 321–340

Loomis AI, Harvey EN, Hobart G (1936) Electrical potentials of the human brain. J Exp Psychol 19: 249–279

Ludwig M, Pittman QJ (2003) Talking back: dendritic neurotransmitter release. Trends Neurosci 26: 255–261

Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG (2000) Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. Annu Rev Neurosci 23: 649–711

McEwen B (2002) The end of stress as we know it. Joseph Henry Press, Washington, DC

Meddis R (1983) The evolution of sleep. In: Mayes A (ed) Sleep mechanisms and functions. Van Nostrand Reinhold, London, pp 57–106

Moghaddam B, Jackson ME (2003) Glutamatergic animal models of schizophrenia: Ann NY Acad Sci 1003: 131–137

Moruzzi G (1972) The sleep-waking cycle. Ergeb Physiol 64: 1–165

Natt O, Watanabe T, Boretius S, Radulovic J, Frahm J, Michaelis T (2002) High-resolution 3D MRI of mouse brain reveals small cerebral structures in vivo. J Neurosci Methods 120: 203–209

Ohl F, Landgraf R (2000) Tiermodell Angst. Neuroforum 4: 263–273

Ohl F, Sillaber I, Binder E, Keck ME, Holsboer F (2001) Differential analysis of basal behavior and diazepam-induced alterations in C57BL/6 and BALB/c mice using the modified hole board. J Psychiatr Res 35: 147–154

Olivier B, Pattij T, Wood SJ, Oosting R, Sarnyai Z, Toth M (2001) The 5-HT(1A) receptor knockout mouse and anxiety. Behav Pharmacol 12: 439–450

Oswald I (1970) Sleep the great restorer. New Scientist 46: 170–172

Overall KL (2000) Natural animal models of human psychiatric conditions: Assessment of mechanism and validity. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr 24: 727–776

Owens MJ, Nemeroff CB (1991) Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. Pharmacol Rev 43: 425–473

Picciotto MR (1999) Knock-out mouse models used to study neurobiological systems. Crit Rev Neurobiol 13: 103–49

Poling AD, Byrne T (eds) (2000) Introduction to behavioral pharmacology. Context Press, Reno, NV

Reul JM, Holsboer F (2002) Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. Curr Opin Pharmacol 2: 23–33

Rodgers RJ, Cao BJ, Dalvi A, Holmes A (1997) Animal models of anxiety: an ethological perspective. Braz J Med Biol Res 30: 289–304

Rosen JB, Schulkin J (1998) From normal fear to pathological anxiety. Psychol Rev 105: 325–350

Schwarcz A, Natt O, Watanabe T, Boretius S, Frahm J, Michaelis T (2003) Localized proton MRS of cerebral metabolite profiles in different mouse strains. Magn Reson Med 49: 822–827

Shih JC, Chen K (1999) MAO-A and -B gene knock-out mice exhibit distinctly different behavior. Neurobiology 7: 235–246

Shors TJ, Matzel LD (1997) Long-term potentiation: what's learning got to do with it? Behav Brain Sci 20: 597–655

Stenzel-Poore MP, Cameron VA, Vaughan J, Sawchenko PE, Vale W (1992) Development of Cushing's syndrome in corticotropin-releasing factor transgenic mice. Endocrinology 130: 3378–3386

Storch C (2002) Validierung der lokomotorischen Aktivität als Korrelat zum Schlaf/Wach-Verhalten bei Mäusen, Diplomarbeit, München

Timpel P, Spanagel R, Sillaber I et al (1998) Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. Nature Genet 19: 162–166

Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. Nature Rev Neurosci 4: 13–25

Toth M (2003) 5-HT(1A) receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety. Eur J Pharmacol 463: 177–184

Trinh JV, Nehrenberg DL, Jacobsen JP, Caron MG, Wetsel WC (2003) Differential psychostimulant-induced activation of neural circuits in dopamine transporter knockout and wild type mice. Neuroscience 118: 297–310

van Haren F (ed) (1993) Methods in behavioral pharmacology. Elsevier, New York

Watanabe T, Frahm J, Michaelis T (2004) Functional mapping of neural pathways in rodent brain in vivo using manganese-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging. NMR Biomed 17: 554–568

Weiss SM, Wadsworth G, Fletcher A, Dourish CT (1998) Utility of ethological analysis to overcome locomotor confounds in elevated maze models of anxiety. Neurosci Biobehav Rev 23: 265–271

Willner P (1991) Behavioural models in psychopharmacology. In: Willner P (ed) Behavioural models in psychopharmacology: Theoretical, industrial and clinical perspectives. Cambridge University Press, Cambridge, pp 3–18

Zepelin H, Rechtschaffen A (1974) Mammalian sleep, longevity and energy metabolism. Brain Behav Evol 10: 425–470

Zoli M, Jansson A, Sykova E, Agnati LF, Fuxe K (1999) Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology. Trends Pharmacol Sci 20: 142–150

Zupanc GK (1996) Peptidergic transmission: from morphological correlates to functional implications. Micron 27: 35–91

7 Genetisch veränderte Tiere

Ralf Kühn und Wolfgang Wurst

7.1 Inzuchtstämme und selektives Züchten

Die als Labormäuse verwendeten Mausstämme stellen genetisch ein Gemisch aus den verschiedenen Subspezies *domesticus*, *musculus* und *castaneus* der Hausmaus *Mus musculus* dar. Der Ursprung der klassischen Inzuchtstämme liegt in der frühen Mausgenetik, als W. Castle ab 1909 in Harvard begann, aus als Haustiere gehaltenen Mäusen durch selektive Zucht genetisch uniforme Stämme zu entwickeln. Zur **Etablierung eines Inzuchtstamms** werden die Nachkommen eines Zuchtpaars in aufeinanderfolgenden Bruder-Schwester-Verpaarungen miteinander gekreuzt. Durch Inzucht erhöht sich in jeder Generation die Wahrscheinlichkeit, dass ein genetischer Locus homozygot und somit eines der im ersten Zuchtpaar vorliegenden Allele dieses Locus in der Zuchtpopulation fixiert wird. Nach 20 Generationen erreicht eine derartige Zucht einen Grad genetischer Homogenität von ca. 99% und wird als Inzuchtstamm bezeichnet (Silver 1995). Jeder Inzuchtstamm stellt eine fixierte Kombination bestimmter, in allen Tieren dieses Stammes homozygot vorliegender Allele der ca. 30.000 im Mausgenom vorhandenen Gene dar. In den letzten Jahrzehnten sind mehrere hundert Inzuchtstämme entwickelt worden (Lyon u. Searle 1989), die zum Großteil bei der weltweit umfangreichsten Stammkollektion des Jackson Laboratory (Bar Harbour, USA) erhältlich sind (*www.jax.org*). Durch die jeweils einzigartigen Allelkombinationen differieren die verschiedenen Inzuchtstämme in ihren biologischen Eigenschaften, wie z. B. Lebensdauer, Fertilität, Metabolismus oder Verhalten, ähnlich wie die Individuen einer Auszuchtpopulation. Der Vorteil bei der Verwendung von Inzuchtstämmen liegt darin, dass die Tiere eines Inzuchtstamms nur eine sehr geringe Varianz aufweisen, sodass der Einfluss eines Eingriffs (z. B. Knock-out eines Gens) auf einen bestimmten Untersuchungsparameter genau bestimmt werden kann.

Bei der fortlaufenden Zucht von Inzuchtmäusen fallen abweichende Individuen, bei denen ein Genlocus durch ein spontanes Mutationsereignis verändert wurde, leicht auf. Durch die systematische Aussonderung und Vermehrung derartiger Varianten sind v. a. am Jackson Laboratory mehrere hundert »klassische« Mutantenstämme isoliert worden, die in der Arbeit von Lyon und Searle (1989) katalogisiert sind. Bei vielen dieser Mutanten sind inzwischen die von der Mutation betroffenen Gene isoliert worden; dies führte zu interessanten Aufschlüssen über den Zusammenhang von Genotyp und Phänotyp. Durch die Ausarbeitung neuer Methoden zur induzierten Mutagenese, wie des gezielten Knock-out (▶ 7.3), der Gene-trap- (▶ 7.4) oder der Ethylnitrosoharn stoff(ENU)-Mutagenese (▶ 7.5), wurde es während der letzten Dekade möglich, eine weit größere Mutantenressource zu erzeugen, die zurzeit im Bereich von mehreren tausend Stämmen liegt und auf die sich die meisten aktuellen Forschungsarbeiten beziehen.

7.1.1 Standardinzuchtstämme

Der größte Teil dieser Forschungsarbeiten basiert auf ca. 15 Standardinzuchtstämmen wie z. B. Balb/c, C3H/He, C57BL/6, CBA/Ca, DBA/2 oder 129Sv mit ihren jeweiligen charakteristischen biologischen Eigenschaften. Da ein bei verschiedenen Züchtern propagierter Inzuchtstamm im Lauf der Generationen einer gewissen genetischen Drift unterliegen kann, wird zur exakten Bezeichnung dem Namen eines verwendeten Inzuchtstamms noch ein züchterspezifisches Kürzel angefügt, z. B. »J« für die vom Jackson Laboratory stammenden Linien. Trotz der häufigen Verwendung von Standardstämmen gibt es bisher keine umfassende Übersicht hinsichtlich der wichtigsten biologischen Grundparameter dieser Inzuchtstämme. Ein hierauf abzielendes Vorhaben, das **Mouse Phenome Project**, wird seit dem Jahr 2000 vom Jackson Laboratory koordiniert. In dem verwandten europäischen **Eumorphia-Projekt** werden u. a. einheitliche Richtlinien für Phänotypisierungsverfahren erarbeitet (*www.eumorphia.org*).

In Bezug auf das Angst-, Lern- oder Aktivitätsverhalten liegen Einzeluntersuchungen vor, die den Anteil an genetischer Determination beim Verhalten verschiedener Inzuchtstämme aufgezeigt haben (Belzung u. Griebel 2001). Dabei sind diese Verhaltensuntersuchungen an Mäusen zurzeit schwer vergleichbar, weil in jedem Labor unterschiedliche Versuchsaufbauten verwendet werden und weil unterschiedliche Umgebungsfaktoren bestimmte Verhalten beeinflussen können. Bei induzierten Mutanten ist ferner zu berücksichtigen, dass verschiedene Erzeugungsmethoden aus technischen Gründen fast immer nur mit wenigen bestimmten Inzucht- oder Hybridstämmen durchführbar sind. So werden transgene Mäuse (▶ 7.2) in der Regel auf einem gemischten Hybridhintergrund, Knock-out-Mäuse auf dem Hintergrund eines »129«-Stamms (▶ 7.3) und ENU-induzierte Mutanten (▶ 7.5) häufig auf dem Hintergrund des C3H-Stamms etabliert. Transgene und Knock-out-Mäuse werden nach der Etablierung meist auf den Hintergrund des am häufigsten verwendeten Standardinzuchtstamms, C57BL/6, rückgekreuzt.

Der genetische Hintergrund, in dem sich ein bestimmtes mutiertes Gen befindet, kann aufgrund der Wechselwirkung mit verschiedenen Allelen anderer Gene zu einer unterschiedlich starken Beeinflussung des Phänotyps der Mutante führen. Untersuchungen zeigen, dass die von genetischem Hintergrund und Umgebungsfaktoren ausgehenden Einflüsse das Verhalten von Versuchstieren stärker beeinflussen können als eine bestimmte genetische Veränderung (Wolfer u. Lipp 2000). Nur in weni-

gen Fällen handelt es sich bei den genetischen Modifikatoren (*modifiers*) um einzelne Gene, deren Identität durch genetische Kartierung zielgerichtet aufgeklärt werden kann, wie es z. B. bei dem für eine Phospholipase kodierenden *mom1*(*modifier of min-1*)-Modifikatorallel mit starken Einfluss auf die Entstehung von Darmtumoren bei der APC^{Min}-Mausmutante gelungen ist (MacPhee et al. 1995).

Erzeugung kongener Stämme

Werden Angehörige zweier Inzuchtstämme miteinander verpaart, entstehen in der ersten Generation F_1-Hybriden, die je einen haploiden Chromosomensatz von jedem Parentalstamm enthalten. Wie Inzuchttiere sind F_1-Hybriden genetisch und phänotypisch einheitlich, weisen aber ein hohes Maß an Heterozygosität auf, das zu hoher Viabilität und Fertilität führt (*hybrid vigour*). Werden F_1-Hybriden wieder mit einem der Parentalstämme rückgekreuzt, ist es möglich, einen spezifischen Genlocus von einem Inzuchtstamm (Donor) in den genetischen Hintergrund des zweiten Stamms (Rezipient) zu übertragen, um die biologische Wechselwirkung dieses Gens mit dem Rezipientengenom zu testen. Zur Erzeugung eines solchen kongenen Stamms müssen die Nachkommen jeder Rückkreuzung hinsichtlich des Vorliegens des Donorlocus typisiert und positive Nachkommen wieder mit dem Rezipientenstamm gekreuzt werden. Nach zehn Rückkreuzungen ist das Donorgenom in einem kongenen Stamm bis auf einen Restanteil von ca. 0,2% ausverdünnt, abgesehen von dem in direkter Nähe des interessierenden Donorlocus gelegenen Chromosomenabschnitts, der mit einer mittleren Größe von 20 cM (Zentimorgan) noch ca. 1% des Donorgenoms umfasst (Silver 1995).

Rekombinante Inzuchtstämme

Werden jedoch F_1-Hybriden zweier Inzuchtstämme weiter untereinander verpaart und nicht rückgekreuzt, führen zufällige Segregation und unabhängige Vererbung heterozygoter Loci zu Nachkommen der F_2-Hybridgeneration, bei denen jedes Individuum eine unterschiedliche Mosaikverteilung der beiden Inzuchtgenome besitzt. Bei nachfolgender Inzucht dieser F_2-Hybriden innerhalb ausgewählter Familien ist es möglich, die Mosaikverteilung nach 20 Generationen genetisch zu fixieren, sodass aus jeder Familie ein neuer Inzuchtstamm entsteht, in dem unterschiedliche Chromosomenabschnitte der beiden Parentalstämme homozygot enthalten sind. Derartige Gruppen rekombinanter Inzuchtstämme können für die chromosomale Kartierung von Genen (z. B. von Modifikatoren), die den Parentalstämmen unterschiedliche biologische Eigenschaften verleihen, verwendet werden. Durch den Vergleich von Verhaltenspräferenzen mit genetischen Markern konnten in rekombinanten Inzuchtstämmen z. B. Genloci, die das Aktivitätsverhalten (Plomin et al. 1991) modifizieren, kartiert werden.

7.1.2 SSLP-Marker und QTL-Analysen

Das Genom der Maus enthält zahlreiche Sequenzabschnitte, deren Länge in den verschiedenen Inzuchtstämmen um wenige Basenpaare variieren kann. Über 6000 dieser als **SSLP** (*simple sequence length polymorphism*) bzw. als **Mikrosatelliten** bezeichneten genetischen Marker sind beschrieben und in ihrer chromosomalen Position kartiert worden. Der Nachweis der SSLP-Marker erfolgt durch PCR-Amplifikation mit sequenzspezifischen Primerpaaren, bei der ein DNA-Fragment charakteristischer Länge entsteht.

Zur Unterscheidung von Chromosomenabschnitten verschiedener Inzuchtstämme stehen jeweils ca. 200 unterschiedliche, über das Genom verteilte SSLP-Marker mit einer mittleren Distanz von 6,8 cM zur Verfügung. Diese Kollektion genetischer Marker ermöglicht die Kartierung und relative Gewichtung verschiedener Genloci, die eine biologische Eigenschaft beeinflussen, durch QTL(*quantitative trait locus*)-Analyse (Belknap et al. 2001). Bei der **QTL-Analyse** werden Nachkommen einer Kreuzung von zwei Mausstämmen (z. B. F_2-Hybriden) phänotypisch auf eine zwischen den Stämmen variierende biologische Eigenschaft sowie genotypisch mit einem Satz von SSLP-Markern untersucht. Diese Daten werden mithilfe statistischer Methoden auf Phänotyp-Genotyp-Korrelationen hin untersucht und gewichtet.

Aufgrund der relativ geringen Auflösung der Marker können mit der QTL-Analyse allerdings nicht direkt Einzelgene, sondern vielmehr bestimmte Chromosomenabschnitte, die in der Regel zahlreiche Gene enthalten, identifiziert werden. Einen Überblick über die Verwendung der QTL-Analyse zur Kartierung polymorpher Loci, die das Verhalten von Mäusen beeinflussen, gibt die Arbeit von Flint (2003). Durch die vollständige Entschlüsselung des Mausgenoms sind neuerdings genetische Analysen wesentlich vereinfacht worden, da alle Gene und genetischen Marker in ihrer Sequenz und Position genau bekannt sind und mit dem menschlichen Genom verglichen werden können. Dies ermöglicht u. a. den einfachen Abgleich von Chromosomenabschnitten, die durch QTL-Analyse von Mausstämmen bzw. menschlichen Populationen gewonnen wurden, und damit die Identifikation von Genen, die in beiden Spezies bestimmte biologische Eigenschaften in ähnlicher Weise regulieren.

7.1.3 Selektive Zucht

Zur Untersuchung der genetischen Grundlagen biologischer Eigenschaften kann neben der Generierung von Inzuchtstämmen auch das Verfahren der selektiven Zucht angewendet werden. Hierzu werden diejenigen Tiere einer Population, die eine bestimmte, für die experimentelle Fragestellung interessante Eigenschaft aufweisen,

selektiv miteinander verpaart. Nach zahlreichen Generationen selektiver Zucht sind die dieser Eigenschaft zugrunde liegenden Gene in der Population fixiert und liegen in allen Nachkommen vor. Selektiv gezüchtete Maus- und Rattenstämme wurden insbesondere in der Alkoholismusforschung im Hinblick auf starke oder schwache **Alkoholpräferenz**, Alkoholtoleranz oder Entzugssymptome entwickelt (Crabbe 2002) und mit der QTL-Analysemethode untersucht. Interessanterweise wurde hierbei festgestellt, dass sich selektierte Stämme auch in nichtselektierten Eigenschaften unterscheiden können, sodass auf eine **genetische Kodetermination** durch eine pleiotrop wirkende Gruppe von Genen geschlossen werden kann. So weisen Mausstämme, die starke Alkoholentzugssymptome zeigen, eine schwache Alkoholpräferenz auf, Stämme mit starker Alkoholpräferenz zeigen umgekehrt nur schwache Entzugssymptome. Die Identifikation der diesen Eigenschaften zugrunde liegenden Gene kann durch die Kombination verschiedener genetischer Zuchtstämme und Zuchtverfahren wesentlich vereinfacht werden.

Zur Kartierung von drei QTL-Regionen, die die unterschiedliche Stärke von Entzugssymptomen bei den Inzuchtstämmen C57BL/6 und DBA/2 bestimmen, wurden z. B. rekombinante Inzuchtstämme, F_2-Hybriden und hieraus selektierte Linien verwendet. Die weitere Untersuchung einer QTL-Region auf Chromosom 4 erfolgte durch kongene Stämme, die mit dem C57BL/6-Stamm rückgekreuzt wurden. Hierdurch konnte die dem Phänotyp zugrunde liegende Region auf einen Bereich von weniger als 20 Genen eingeengt werden: Eines dieser Gene (*mpzd*) weist als wahrscheinlichstes Kandidatengen zahlreiche Sequenzunterschiede beim Vergleich der C57BL/6- und DBA/2-Inzuchtstämme auf (Fehr et al. 2002).

7.2 Transgene Mäuse

Als transgen werden Mäuse bezeichnet, bei denen definierte Genkonstrukte – so genannte **Transgene** – als zusätzliche Erbinformation stabil in das Genom integriert sind. Als neuer Teil des Genoms werden solche Transgene über die Keimbahn an die Nachkommen weitervererbt. Meist wird der Begriff transgen zur Bezeichnung von Stämmen verwendet, bei denen ein Genkonstrukt an einer nicht vorherbestimmten Position des Genoms integriert ist. Hiervon zu unterscheiden sind **Knock-in-Mäuse**, bei denen ein bestimmtes Segment eines chromosomalen Gens durch homologe Rekombination in embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) an einem definierten Ort im Genom gegen ein anderes Segment ausgetauscht wird (► 7.3.1).

7.2.1 Transgentechnologie

Die Herstellung transgener Mäuse erfolgt durch Mikroinjektion des Genkonstrukts als gelöstes DNA-Fragment in die Vorkerne befruchteter Eizellen (Nagy et al. 2002). In jedem transgenen Embryo integriert sich das injizierte DNA-Fragment in variabler Kopienzahl in Zufallspositionen; dieser Embryo wird zu einem neu erzeugten **transgenen Gründertier** (*founder*). Ausgehend von mehreren Founder-Tieren können dann durch Verpaarung dieser Tiere mit Wildtypmäusen transgene Mausstämme für einen definierten Expressionsvektor etabliert werden.

Die Transgentechnologie wird seit 1982 systematisch zur Untersuchung von Genfunktionen verwendet und ermöglichte als erste Routinetechnik die Veränderung des Mausgenoms auf molekularbiologischer Grundlage. Das Ziel bei der Erzeugung transgener Mäuse besteht im Regelfall darin, die biologische Funktion des vom Transgen kodierten Proteins in einem bestimmten Zelltyp oder Organ von Mäusen zu untersuchen, die ansonsten ein unverändertes Genom besitzen. Diese Vorgehensweise führt immer dann zu eindeutigen Ergebnissen, wenn das neue Protein über eine dominante Funktion verfügt, die von keinem der körpereigenen Proteine erfüllt wird (*gain of function*). Krankheiten, die durch dominant wirkende, veränderte Proteine ausgelöst werden, können charakterisiert werden durch die Einführung von DNA-Fragmenten in das Versuchstier, die diese Proteine kodieren, auch wenn im Organismus die unveränderte Normalform noch gebildet wird. So konnten z. B. mithilfe transgener Mäuse, die veränderte Formen des humanen Amyloid-Vorläuferproteins (*amyloid precursor protein*, APP) im Gehirn exprimieren, ein Mechanismus zur Entstehung von Amyloid-Plaques bei der Alzheimer-Krankheit im Tiermodell aufgeklärt werden (Bornemann u. Staufenbiel 2000).

Umgekehrt kann mit dem Verfahren des ***transgenic rescue*** auch die Normalform eines Gens in eine Mausmutante, die eine Krankheit entwickelt, eingeführt werden (Heintz 2001). Liegt der Mutante eine defekte Form des eingeführten Gens, die zu Funktionsverlust führt, zugrunde, kommt es durch die Einführung des normalen Gens in den transgenen Tieren zur Rettung des Phänotyps und zur Heilung des Gendefekts. Mit diesem Verfahren wurde z. B. *clock* als auslösendes Gen einer zirkadianen Rhythmusstörung identifiziert.

Eine weitere Möglichkeit zur Charakterisierung von Genfunktionen, insbesondere während der Embryonalentwicklung, ist die **Fehlexpression** (ektopische Expression) eines regulatorischen Proteins in Zellen, in denen dieses Gen normalerweise nicht aktiv ist. Dies kann in den transgenen Tieren zu einem Phänotyp führen, der Rückschlüsse über die Genfunktion ermöglicht.

7.2.2 Transgenkonstrukte

Ein vollständiges Transgenkonstrukt muss zumindest drei Grundelemente enthalten, die für die Funktion eines proteinkodierenden Gens essenziell sind (Nagy et al. 2002):

1. Die **regulatorische Promotorregion** dient als Bindungsstelle für den RNA-Polymerase-Komplex und bestimmt das Expressionsmuster und die Expressionshöhe der mRNA eines Transgens.
2. Der **proteinkodierende Abschnitt** des Transgens wird von der Promoterregion ausgehend in eine mRNA transkribiert und umfasst das Leseraster für ein Protein, dessen Translation an Ribosomen mit einem Startkodon (ATG) beginnt und einem der drei Stopcodons (UAA, UGA, UAG) endet.
3. Es muss der kodierenden Region des Transgens eine **Signalsequenz zur Polyadenylierung** folgen, an der die Transkription der mRNA endet und diese mit einer Kette von ca. 200 Adenosinresten (polyA, pA) verknüpft wird. Die Poly-A-Sequenz erhöht die Stabilität der mRNA und wird zudem für deren Export vom Zellkern in das Zytoplasma benötigt, wo die Translation des Proteins stattfindet.

Herstellung

Zur Herstellung eines Transgenkonstrukts werden verschiedene DNA-Fragmente, die zusammen die drei o. g. Grundelemente enthalten, in einem **Plasmidvektor** durch molekularbiologische Klonierungsmethoden zusammengefügt. Dann wird der Vektor in Bakterien vermehrt. Die üblicherweise verwendeten Plasmidvektoren können ein Transgenkonstrukt von bis zu ca. 15.000 Basenpaaren (15 kb) stabil tragen. Da chromosomale Gene aufgrund langer Intronregionen die Größe von 15 kb oft überschreiten, wird als kodierende DNA meist **komplementäre DNA (cDNA)** integriert. Diese cDNA wird aus der mRNA eines Gens, in der keine Intronsequenzen mehr enthalten sind, durch reverse Transkription erzeugt. In die kodierende Region der cDNA können ferner durch Methoden der **gezielten Mutagenese** Mutationen in das Transgen eingeführt werden. Da beobachtet wurde, dass die mRNA von Transgenen ohne Intronregionen in Mausgeweben nur geringe Stabilität besitzt, wird in ein solches Transgenkonstrukt als weiteres Element meist noch eine kurze Intronregion an einem der cDNA-Enden eingefügt. Als Promotorregionen werden in Transgenen Segmente chromosomaler Gene verwendet, deren Expressionsmuster und Aktivität genau bekannt ist.

Aufgrund der Größenbeschränkung von Plasmidvektoren enthalten diese 1–10 kb großen Promotorfragmente zwar einen wichtigen Teil, aber nicht immer die vollständige regulatorische Region eines Gens. Die Expression eines Transgens wird daher stark durch die individuelle genomische Integrationsstelle beeinflusst. Mausstämme, die ein bestimmtes Transgenkonstrukt enthalten, weisen daher meist ein variables Expressionsmuster des Transgens auf.

Erzeugung definierter Expressionsmuster

Um eine transgene Linie mit einem gewünschten Expressionsmuster zu erhalten, ist es daher essenziell, mit dem entsprechenden Transgenkonstrukt mehrere Stämme zu etablieren und in diesen die Expression des Transgens zu charakterisieren. Aufgrund der variablen Expression von Transgenen werden zur Erzeugung von definierten Expressionsmustern zunehmend auch **Knock-in-Mäuse** verwendet. Hierbei wird z. B. ein Teil der kodierenden Region eines chromosomalen Gens durch **homologe Rekombination** gegen ein verändertes Segment dieses Gens ausgetauscht. Der Vorteil dieser Methodik liegt darin, dass alle regulatorischen Elemente des verwendeten Gens unverändert funktional sind und die Expression des veränderten Gens dem Wildtypmuster entspricht (▶ 7.3).

Viele Promotorregionen sind nur in bestimmten Zelltypen und Entwicklungsphasen aktiv. Zur spezifischen Expression von Transgenen in Neuronen des Zentralnervensystems werden häufig die Promotorregionen des *prp*-, *nse*- oder *thy1*-Gens bzw. des *camKII*-α-Gens (spezifisch in Neuronen des Vorderhirns exprimiert) eingesetzt. Spezifisch für Schwann-Zellen und Astrozyten sind die Promotoren des *p0*- bzw. *gfap*-Gens.

BAC-Vektoren

Seit mehreren Jahren wird zunehmend ein zweiter Typus von Transgenkonstrukten verwendet, der auf speziellen Plasmidvektoren beruht, mit denen Fragmente bis zu einer Größe von ca. 200 kb in Bakterien vermehrt werden können (Heintz 2001). Mit diesen als BAC (*bacterial artificial chromosomes*) bezeichneten Vektoren können Genomsegmente gehandhabt werden, die meist ein komplettes chromosomales Gen inklusive der regulatorischen Elemente und der Intronregionen enthalten. Mithilfe einer speziellen Klonierungstechnik (ET *cloning*, *recombineering*; ET: Verwendung der bakteriellen Rekombinationsproteine recE und recT) kann die Sequenz von BAC-Vektoren gezielt verändert werden, z. B. um Mutationen in die kodierende Region eines Gens einzuführen.

Ein Vorteil beim Einsatz von BAC-Vektoren als Träger für Transgenkonstrukte liegt in der geringen Beeinflussbarkeit ihrer Expressionseigenschaften durch unterschiedliche chromosomale Integrationsstellen. Aufgrund ihrer Größe sind diese Vektoren allerdings fragiler und schwieriger zu handhaben als Standardplasmide. In transgenen Mäusen werden BAC-Vektoren oft dazu verwendet, die Rolle eines in einer Mausmutante als defekt charakterisierten Gens eindeutig zu verifizieren. Revertiert nämlich ein BAC-Vektor mit dem Wildtypallel eines solchen Kandidatengens den Phänotyp der Mutante, wird hierdurch das betroffene Gen eindeutig identifiziert. Das

Genom der Maus ist als BAC-Klonbibliothek vom Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD) in Berlin erhältlich.

7.2.3 Induzierbare Transgene

Die Promotorregionen von Säugetiergenen sind so aufgebaut, dass sie von spezifischen Transkriptionsfaktoren aktiviert werden, die in bestimmten Zelltypen und Entwicklungsstadien vorkommen. Diese vorprogrammierten Expressionseigenschaften können von außen nicht experimentell beeinflusst oder gesteuert werden. Promotoren, die durch niedermolekulare Substanzen gut induziert werden können, sind bei Säugern nicht bekannt. Um die Expression eines Transgens durch Aktivierung oder Inhibierung der Promotorregion zu einem selbst gewählten Zeitpunkt ein- oder ausschalten zu können, entwickelten Bujard und Mitarbeiter ein artifizielles Genexpressionssystem, das auf dem in Bakterien vorkommenden tetrazyklinregulierten Operon basiert (Mansuy u. Bujard 2000). Dieses **tetrazyklinregulierte Expressionssystem** (Tet-System) umfasst zwei Komponenten, die von zwei verschiedenen Vektoren kodiert werden (Abb. 7.1):

- den **Tetrazyklintransaktivator** (tTA) und
- den **Ptet-Promotor**, einen stark verkürzten viralen Promotor mit minimaler Transkriptionsaktivität.

Das Tet-System

Die tTA-Komponente ist ein Fusionsprotein des bakteriellen Tet-Repressors mit der carboxyterminalen Domäne des *Herpes-simplex*-VP16-Proteins, die als starker Transkriptionsaktivator wirkt. Die Tet-Repressordomäne des tTA-Proteins ist ein DNA-bindendes Protein, das als Dimer mit hoher Affinität an eine 19 Basenpaare lange Sequenz des Tet-Operators bindet. Nach Zugabe von Tetra- oder Doxyzyklin durchläuft die Tet-Repressordomäne eine Konformationsänderung, die zur Ablösung des Fusionsproteins von der Tet-Operator-DNA führt. Die zweite Komponente des Tet-Systems, der Ptet-Promotor, wurde mit mehreren Tet-Operatorelementen verbunden. Der Ptet-Promotor wird in tTA-exprimierenden Zellen durch Bindung des VP16-Fusionsproteins an die tet-Operatorsequenzen stark aktiviert, sodass ein dem Promotor nachgeschaltetes cDNA-Transgen in eine mRNA transkribiert wird. Nach Zugabe von Tetra- oder Doxyzyklin wird die Aktivierung des Ptet-Promotors unterbrochen und das Transgen abgeschaltet. In einer modifizierten Version, dem **reversen Tet-System**, werden mutierte Tet-Repressordomänen mit umgekehrten DNA-Bindungseigenschaften (rtTA, rtTA2^{S}-M2) eingesetzt, um die vom Ptet-Promotor ausgehende Genexpression durch Doxyzyklin induzieren zu können.

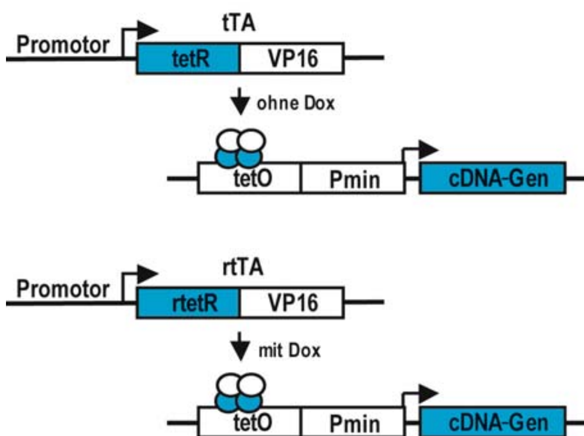


Abb. 7.1. Das Tetrazyklin(Tet)-Genexpressionssystem. *tTA* Tetrazyklin transaktivator, *tetR* Tet-Repressor, *VP16 Herpes-simplex*-VP16-Protein, *tetO* Tet-Operator, *Pmin* Minimalpromoter. *Unten*: reverses System mit Induktion durch Doxyzyklin (*Dox*). *rtTA* mutiertes Tet mit umgekehrten DNA-Bindungseigenschaften, *rtetR* reverser tet-Repressor, *Pmin* stark verkürzter viraler Promotor mit minimaler Transkriptionsaktivität, verbunden mit mehreren Tet-Operatorelementen

Zur Anwendung in Mäusen müssen die beiden vektorbasierten Komponenten des Tet-Systems zunächst unabhängig voneinander in transgene Stämme eingebracht werden. Durch Verpaarung von tTA- oder rtTA-transgenen Mäusen mit Ptet-Stämmen resultieren doppelt transgene Mäuse, in denen die Transgenexpression durch Doxyzyklinzugabe in das Trinkwasser inhibiert (tTA) bzw. induziert (rtTA) werden kann (Abb. 7.1). Die Expression des tTA- oder rtTA-Proteins in transgenen Mäusen kann von zelltypspezifischen Promotoren aus erfolgen. Es sind über 20 tTA- und rtTA-transgene Stämme beschrieben worden, die durch Kreuzung mit spezifischen Ptet-Stämmen generell verwendbar sind.

Das Tet-System wurde u. a. erfolgreich eingesetzt, um mutierte, dominant negativ wirkende oder konstitutiv aktive Signaltransduktionsproteine in Neuronen des Vorderhirns induzierbar zu exprimieren. Untersuchungen mit Ptet-CamKII-α- oder Ptet-Calcineurin-transgenen Mäusen zeigten die Beteiligung dieser Proteine an den Signaltransduktionsprozessen zur Bildung des Langzeitgedächtnisses (Mansuy et al. 1998). Ein Modell der Huntington-Krankheit durch Induktion einer mutierten Form von Huntingtin, dem Huntington-Protein, mithilfe des Tet-Systems wurde von Yamamoto et al. (2000) beschrieben.

7.2.4 Herstellung transgener Mäuse

Transgene Mäuse werden durch Mikroinjektion des linearisierten, gelösten Transgenfragments in die Vorkerne befruchteter Eizellen hergestellt (Abb. 7.2) (Nagy et al. 2003). Um die Kointegration bakterieller DNA-Sequenzen zu vermeiden, wird das Transgenfragment zuvor vom Plasmidvektor abgetrennt und gereinigt. Die Transgenfragmentlösung wird dann in eine Mikroinjektionskapil-

lare gefüllt und ein Volumen von ca. einem Picoliter in einen der beiden Vorkerne einer befruchteten Eizelle injiziert. Die Injektion erfolgt unter starker Vergrößerung mithilfe von Mikromanipulatoren, die jeweils eine Kapillare zum Festhalten und zur Injektion der Eizelle tragen. Durch die Injektion werden ca. 1000 Kopien des Transgenkonstrukts in einen Vorkern der Eizelle eingeführt. Ein Teil der DNA-Fragmente (1–50 Kopien) wird durch einen DNA-Reparaturmechanismus an einer zufallsbestimmten Stelle des Genoms integriert. Insgesamt wird die Integrationsfrequenz des Transgenkonstrukts durch die offenen, linearen Enden des DNA-Fragments stark erhöht, sodass es in ca. 20% der injizierten Eizellen zu einer stabilen Integration des Transgens kommt. Meist wird eine variable Anzahl zusammengefügter Transgenkopien in der gleichen Ausrichtung (*tandem repeat*) in eine einzige Position des Genoms integriert.

Bei einem typischen Experiment werden an einem Tag ca. 300 Eizellen mit einem Transgenkonstrukt injiziert und die überlebenden Embryonen (50%) in das Ovidukt von Ammenmüttern transferiert (Abb. 7.2). Bei einer Geburtenrate und Integrationsfrequenz des Transgenkonstrukts von jeweils 20% können unter 30 Nachkommen fünf transgene, sog. **Gründertiere** (▶ 7.2.1) erwartet werden. Nach Erreichen der Geschlechtsreife können diese durch Verpaarung vermehrt und so transgene Mausstämme etabliert werden. Durch die Integration des Transgens kommt es in 10–15% der Fälle zur Insertionsmutagenese eines Allels eines chromosomalen Gens. Aus diesem Grund werden transgene Maustämme oft in heterozygoter Konfiguration vermehrt und untersucht. Die Beeinflussung der im Transgenkonstrukt enthaltenen Promotorregion durch die chromosomale Umgebung führt oft zu starker Variabilität des Genexpressionsmusters. Dieses muss in den einzelnen Mauslinien untersucht und verglichen werden, um einen transgenen Mausstamm mit den gewünschten Eigenschaften zu erhalten.

Die zur Mikroinjektion benötigten befruchteten Eizellen werden aus nicht geschlechtsreifen Weibchen isoliert, in denen die Ovulation durch hormonelle Stimulation induziert wird (Superovulation). Nur bestimmte Stämme, wie Hybriden aus Inzuchtmäusen (z. B. C57BL/6 x CBA), Auszuchtstämme (z. B. CD1) oder der Inzuchtstamm FVB reagieren effizient auf die Hormongabe und werden routinemäßig zur Herstellung transgener Mäuse eingesetzt. Die in solchem genetischem Hintergrund etablierten transgenen Gründertiere werden dann meist auf den für die biologischen Untersuchungen bevorzugten Hintergrund rückgekreuzt. Eine Zusammenstellung von Arbeitsprotokollen zur Herstellung transgener Mäuse findet sich in Nagy et al. (2003). Kollektionen publizierter transgener Stämme bestehen am Jackson Laboratory (Bar Harbour, USA) und dem Archiv europäischer Mausmutanten (EMMA), Monterotondo, Italien.

7.2.5 Transgene Mäuse als Krankheitsmodelle

Transgene und Knock-in-Mäuse eignen sich als genetisches Krankheitsmodell für die menschlichen Erkrankungen, die auf dominant wirkenden Mutationen beruhen, d. h., ein durch das mutierte Transgen kodiertes, verändertes Protein hat einen stärkeren Einfluss auf den Organismus als die gleichzeitig noch vorhandene Normalform dieses Proteins. Zur Auslösung einer Erkran-

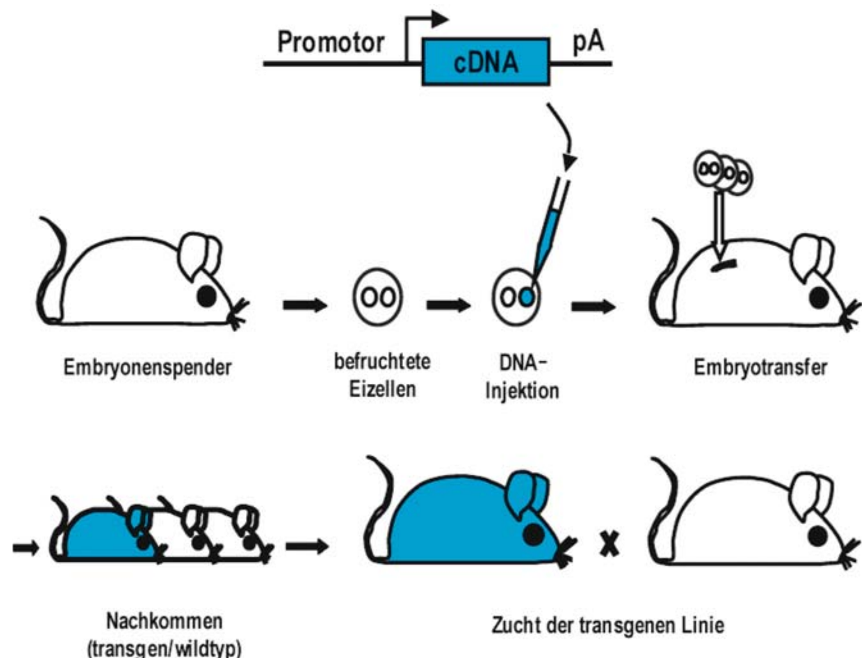


Abb. 7.2. Erzeugung transgener Mäuse durch Pronukleusinjektion. *pA* Signalsequenz zur Polyadenylierung

kung kommt es daher bereits dann, wenn im Genom nur ein Allel des entsprechenden Gens mutiert ist. Der überwiegende Teil genetischer Erkrankungen beruht allerdings auf rezessiven Verlustmutationen und ist durch transgene Modelle nicht zugänglich. Jedoch haben transgene Mausmodelle zum Verständnis der dominant wirkenden krankheitsauslösenden Gene entscheidend beigetragen (Watase u. Zoghbi 2003).

Vor allem für neurodegenerative Erkrankungen sind transgene Mausmodelle erfolgreich etabliert worden. Neben ihrer Verwendung zur Untersuchung von Krankheitsentstehung eignen sich diese Mausstämme auch als Modelle für therapeutische Interventionen. Als **genetische Modelle der Alzheimer-Krankheit** wurden zahlreiche transgene Stämme generiert, die mutierte Formen des humanen APP in Neuronen überexprimieren (Bornemann u. Staufenbiel 2000). Mutationen, die bei familiär auftretendem Morbus Alzheimer identifiziert wurden, führen auch bei Mäusen zu ähnlichen Krankheitssymptomen, wie z. B. Ablagerung von Amyloid-Plaques, Neurodegeneration und Beeinträchtigung von Gedächtnisleistungen.

Transgene Mausmodelle sind auch erfolgreich zur Untersuchung verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen eingesetzt worden, die durch die Expansion von CAG-Tripletts in der kodierenden Region bestimmter Proteine charakterisiert sind. Die für Glutamin kodierenden CAG-Tripletts führen hierbei zum Vorkommen von Polyglutaminsequenzen in den betroffenen Proteinen. Es wird angenommen, dass diese Proteine toxische Eigenschaften besitzen, die letztlich zum Verlust von Nervenzellen führen.

Als ein **Modell der Huntington-Krankheit** wurden Knock-in-Mäuse generiert, die mutiertes Huntingtin exprimieren. Ferner wurden transgene Modelle für spinozerebellare Ataxie Typ 1 (Expression von mutiertem Ataxin) und spinobulbäre Muskelatrophie (Expression von mutierten Androgenrezeptoren) beschrieben. Vereinzelt sind auch transgene Modelle mit Mäusen entsprechenden Symptomen (*intermediate traits*) psychischer Störungen (Schizophrenie, Depression) charakterisiert worden, deren kausaler Zusammenhang mit der Genese menschlicher Krankheiten nicht gesichert ist. Mausstämme mit Überexpression von BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) oder CRH (dem Kortikotropin-Releasing-Hormon) sind von Croll et al. (1999) bzw. Stenzel-Poore (1994) untersucht worden.

7.3 Gezielte Gendeletion und Geninsertion (Knock-out/Knock-in)

Als Knock-out-Mäuse werden gezielt hergestellte Verlustmutanten bezeichnet, in denen ein bestimmtes Gen so modifiziert wurde, dass kein funktionales Protein mehr gebildet werden kann (Capecchi 1989). Eine Knock-out-Mutation liegt im Genom aller somatischen Zellen und der Keimzellen vor und wird daher innerhalb eines Knock-out-Stamms an die Nachkommen weitervererbt. Solche Verlustmutanten werden bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften charakterisiert und mit Wildtypmäusen als Kontrollgruppe verglichen. Aus dem Phänotyp der Mutanten wird dann ein Rückschluss auf die biologische Funktion des veränderten Gens gezogen. Die Knock-out-Technik ist somit methodisch der **reversen Genetik** zuzuordnen, bei der – von bekannten Genen ausgehend – gezielt nach den phänotypischen Konsequenzen spezifischer Mutationen gesucht wird. Bei der hierzu komplementären Vorgehensweise der ***forward genetics*** werden nach chemischer Zufallsmutagenese (z. B. ENU-Mutagenese, ► 7.5) zunächst phänotypische Mutanten isoliert und dann die diesen Phänotypen zugrunde liegenden Gene identifiziert.

Da das Genom in Mäusen nicht direkt für genetische Manipulationen zugänglich ist, wird die gezielte Mutagenese eines Gens in Kulturen embryonaler Stammzellen (ES-Zellen) durchgeführt, aus denen wieder Mäuse etabliert werden können. Durch die Verfügbarkeit pluripotenter ES-Zelllinien, die die Herstellung von Knock-out-Stämmen erst ermöglichen, ist die Maus zum wichtigsten genetischen Säugetiermodell geworden (Capecchi 1989). Funktionale ES-Zelllinien konnten nämlich bisher von keiner anderen experimentell verwendeten Säugerspezies gewonnen werden. Das Knock-out-Verfahren in ES-Zellen (*gene targeting*) wurde 1987 von Capecchi und Mitarbeitern eingeführt. Seit der Beschreibung des ersten Knock-out-Mausstamms im Jahr 1991 sind nach diesem Verfahren ca. 3000 Stämme hergestellt worden, die in der Mausgenom-Datenbank des Jackson Laboratory (Bar Harbour, USA) erfasst sind (*www.informatics.jax.org*). Kollektionen publizierter Knock-out-Stämme bestehen am Jackson Laboratory und dem Archiv europäischer Mausmutanten (EMMA, Monterotondo, Italien). Eine Zusammenstellung von Arbeitsprotokollen zur Herstellung von Knock-out-Mäusen bieten Nagy et al. (2003).

Durch die stabile Ausschaltung eines Gens in der Keimbahn von Mäusen und folglich auch in allen Geweben und Entwicklungsphasen ihrer Nachkommen stellen Knock-out-Mäuse ein gutes Modell zur Nachbildung und Untersuchung menschlicher Erbkrankheiten dar (Watase u. Zoghbi 2003). In etwa 25% der Fälle führt die Geninaktivierung durch den Ausfall einer essenziellen Funktion bereits während der Embryonalentwicklung zu einem letalen Phänotyp. Um die Funktion solcher essenzieller Gene in adulten Mäusen zu untersuchen und um die Funktion eines Gens in verschiedenen Zelltypen differenzieren zu können, wurde die Knock-out-Technik weiter modifiziert. Die 1994 eingeführte Methode der **konditionalen Mutagenese** ermöglicht es, die Inaktivierung eines

Gens auf einen bestimmten Zelltyp zu beschränken oder die Geninaktivierung spezifisch in juvenilen oder adulten Tieren zu induzieren.

7.3.1 Knock-out- und Knock-in-Mäuse

Die Knock-out-Methodik basiert auf der gezielten Veränderung des Genoms durch **homologe Rekombination** (*gene targeting*) eines Zielgens mit einem spezifischen **Gene-targeting-Vektor** in embryonalen Stammzellen (Capecchi 1989) (◘ Abb. 7.3). ES-Zellen sind Zelllinien, die aus Blastozysten isoliert und in Kultur unter Bewahrung des pluripotenten Entwicklungspotenzials vermehrt werden können. Werden ES-Zellen wieder in Blastozysten eingeführt, beteiligen sie sich an allen somatischen Geweben und auch an der Keimbahn des sich entwickelnden chimären Tieres. Dabei werden in Chimären auch Keimzellen gebildet, deren Genom dem der eingeführten ES-Zellen entspricht, womit die Etablierung eines Mausstamms mit deren genetischen Eigenschaften ermöglicht wird. Die Mehrzahl der verwendeten ES-Zelllinien wurden aus einem der neun eng verwandten »129«-Inzuchtstämme etabliert. Aufgrund der hohen Nachkommenzahl männlicher Chimären werden für das *gene targeting* fast ausschließlich männliche ES-Zelllinien verwendet.

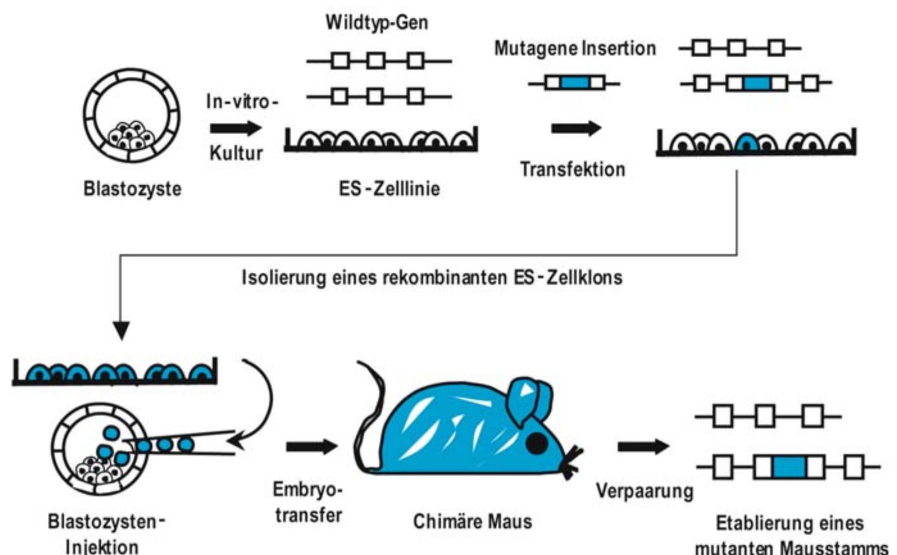
Konstruktion eines Gene-targeting-Vektors

Zur Veränderung eines Gens in ES-Zellen muss zunächst ein Gene-targeting-Vektor als bakterielles Plasmid konstruiert werden, das durch Elektroporation in eine große Zahl von ES-Zellen (ca. 10^7) eingeführt wird. Im Regelfall wird das zu untersuchende Gen durch eine Knock-out-Mutation verändert, indem ein Neomycinresistenzgen mit eigener Promotorregion (*neo*) in ein Exon dieses Gens inseriert wird oder kodierende Sequenzen dieses Gens gänzlich durch das *neo*-Gen ersetzt werden. Dieser dem Wildtypgen nichthomologe Bereich muss beiderseits mit genomischen Fragmenten des Wildtypgens flankiert werden, um homologe Rekombination zwischen Wildtypgen und verändertem Gene-Targeting-Vektor zu ermöglichen.

Im Gegensatz zu Knock-out-Mutationen enthalten Knock-in-Mäuse zusätzlich die kodierende Region eines neuen Proteins, das unter die Kontrolle des verwendeten Zielgens gestellt wird. Vektoren zur Generierung von Knock-in-Mäusen werden meist so konstruiert, dass das Leseraster eines neu zu exprimierenden Proteins ab dem Startkodon das Leseraster des Zielgens ersetzt. Dem neuen Leseraster, meist einem Reportergen wie *gfp* oder *lacZ*, folgt ein eigenes Polyadenylierungssignal sowie das *neo*-Resistenzgen zur Selektion rekombinanter Klone. Durch das Einführen (Knock-in) des Reportergenkonstrukts erfolgt gleichzeitig der Knock-out des Zielgens.

Anreicherung homolog rekombinanter Klone

Nach der Elektroporation eines Gene-targeting-Vektors in ES-Zellen werden aus den transfizierten Einzelzellen Klone selektioniert, die das Resistenzgen exprimieren und damit eine stabile genomische Vektorintegration enthalten. Die Mehrzahl resistenter Klone besitzt eine Zufallsintegration des Vektors in einen nichthomologen genomischen Locus; die Frequenz der homologen Rekombination mit dem Zielgen liegt meist im Bereich von 0,5–2% der resistenten Klone. Durch das Verfahren der *positive-negative selection* ist es möglich, homolog rekombinante Klone anzureichern, indem zusätzlich zum *neo*-Resistenzgen an ein Ende des Gene-targeting-Vektors noch ein negativer Selektionsmarker (*Herpes-simplex*-Virus(HSV)-Thymidinkinase oder Diphterietoxin) angefügt wird, der bei einem homologen Rekombinationsereignis verloren wird.



◘ **Abb. 7.3.** Herstellung von Knock-out-Mäusen durch *gene targeting* in embryonalen Stammzellen (*ES-Zellen*)

Nach dem Aufwachsen neomycinresistenter ES-Zellklone werden mehrere hundert Kolonien isoliert und durch Analyse genomischer DNA auf das Vorliegen des gesuchten homologen Rekombinationsereignisses getestet. Jeweils 10–15 Zellen eines rekombinanten Klons werden dann durch Mikroinjektion in 50-100 Blastozysten eines Spenderstamms eingeführt und in den Uterus von Ammenmüttern übertragen. Hieraus resultiert in der Regel die Geburt mehrerer männlicher Chimären, die durch Verpaarung auf eine Keimbahnbeteiligung des verwendeten ES-Zellklons getestet werden (◻ Abb. 7.3).

Phänotypische Analyse

Die meisten der verwendeten ES-Zelllinien sind von »129«-Mausstämmen abgeleitet, die eine braune (A/A, *agouti*) Fellfarbe besitzen. Sie werden in Blastozysten des schwarzen (a/a, *nonagouti black*) C57BL/6-Stamms injiziert, sodass Chimären durch das Auftreten agoutifarbener Fellbereiche identifizierbar sind. Werden diese Chimären mit C57BL/6-Weibchen verpaart, weisen Nachkommen, die von ES-zellbasierten Spermien abstammen, (A/a)-*agouti*-Fellfarbe auf, da A das dominante Allel darstellt.

Bei Verwendung eines heterozygot mutierten ES-Zellklons trägt die Hälfte der agoutifarbenen Nachkommen das Knock-out-Allel, das z. B. mit einem PCR-Test nachgewiesen werden kann. Aus der Verpaarung heterozygoter Mutanten werden dann homozygote Knock-out-Mäuse sowie Wildtyptiere als Kontrollen (*litter mate controls*) mit einem Anteil von jeweils 25% erhalten, die für die phänotypische Analyse eingesetzt werden können. Diese Tiere stellen ein heterogenes Gemisch aus dem Genom des »129«- und des C57BL/6-Stamms dar, sodass die einzelnen Mäuse in bestimmten biologischen Parametern stark variieren können.

In diesem Fall können Knock-out-Allele durch mehrfache Rückkreuzung in einen reinen genetischen Hintergrund überführt werden. Bei Verwendung von ES-Zelllinien, die von »129«-Stämmen mit guten Zuchteigenschaften abstammen (z. B. 129Sv/Pas, 129S6/SvEvTac), können Chimären direkt mit dem entsprechenden Stamm verpaart werden, sodass die Knock-out-Mäuse von Anbeginn als Inzuchtstamm etabliert werden.

7.3.2 Konditionale Knock-out-Mäuse

In Standard-Knock-out-Mäusen wird ein Gen stabil in der Keimbahn inaktiviert und ist somit auch in allen somatischen Geweben während der gesamten Ontogenese ausgeschaltet. Im Mittel zeigen etwa 25% der beschriebenen Knock-out-Stämme aufgrund des Ausfalls einer essenziellen Genfunktion einen embryonal letalen Phänotyp. Bei bestimmten Proteinfamilien kann dieser Anteil auch wesentlich höher liegen, wie z. B. bei Rezeptoren und Liganden, die Angiogenese und Vaskulogenese steuern. Diese führen als Knock-out-Allel alle zu früher Letalität. Mit der Methode der **konditionalen Mutagenese** kann die Inaktivierung eines Gens auf einen bestimmten Zelltyp beschränkt und/oder ab einem gewählten Zeitpunkt induziert werden (Kühn u. Schwenk 2002).

Konditionale Mutagenese

Zu diesem Zweck werden zunächst nur die Intronregionen eines Zielgens so modifiziert, dass dessen Inaktivierung durch Deletion eines kodierenden Gensegments später, in einem zweiten Schritt, erfolgen kann. In einem **konditionalen Gene-Targeting-Vektor** werden zwei 34 bp lange *loxP*-Sequenzen in Intronregionen des Zielgens so eingesetzt, dass sie ein oder mehrere für die Genfunktion essenzielle Exons flankieren. *LoxP*-Sequenzen stellen Erkennungsstellen der Cre-DNA-Rekombinase dar, die ein *loxP*-flankiertes DNA-Segment unter Verbleib einer einzigen *loxP*-Sequenz von einem parentalen DNA-Strang deletiert. Zur Selektion rekombinanter ES-Zellklone wird im Gene-targeting-Vektor neben einer der *loxP*-Sequenzen ein *neo*-Resistenzgen eingesetzt, das von *frt*-Sequenzen, den Erkennungsstellen der FLP-DNA-Rekombinase, flankiert ist (◻ Abb. 7.4) (Kwan 2002; Nagy et al. 2003).

Nach homologer Rekombination in ES-Zellen können Keimbahnchimären mit transgenen Mäusen verpaart werden, die entweder die Cre- oder FLP-Rekombinase im frühen Embryo exprimieren (*Cre/FLP deleter*). Durch Verpaarung mit einem Cre-deleter-Stamm wird das Zielgen in der Keimbahn der *loxP*-Mäuse inaktiviert, sodass parallel zu konditionalen Mutanten ein Standard-Knock-out-Stamm etabliert werden kann (◻ Abb. 7.4). Nach Verpaarung mit einem FLP-deleter-Stamm wird das *frt*-flankierte *neo*-Gen aus dem Genom entfernt, sodass das konditionale Allel des Zielgens mit zwei *loxP*-Sequenzen verbleibt, die mit der Genexpression nicht interferieren. Diese Mäuse können dann mit einem transgenen Mausstamm verpaart werden, der die Cre-Rekombinase unter der Kontrolle eines zelltypspezifischen oder induzierbaren Promotors exprimiert. Nach einer weiteren Verpaarung werden Tiere erhalten, bei denen das *loxP*-modifizierte Allel des Zielgens homozyot vorliegt. Jeweils ein Teil dieser Tiere besitzt dann das auf einem anderen Chromosom integrierte *cre*-Transgen oder das entsprechende Wildtypchromosom. Die *cre*-transgene Gruppe (*cre*/+; *loxP*/*loxP*) umfasst diejenigen konditionalen Mutanten, bei denen beide Kopien des *loxP*-flankierten Zielgens entsprechend dem Expressionsmuster der Cre-Rekombinase aufgrund von Deletion eines Exonbereichs inaktiviert werden.

Abhängig von den Eigenschaften des zur Cre-Expression verwendeten Promotors beginnt die Deletion in einem spezifischen Zelltyp während der Embryonalentwicklung oder erst postnatal. Die Mausgruppe ohne *cre*-Transgen (+/+; *loxP*/*loxP*) wird meist als Wildtypkontrol-

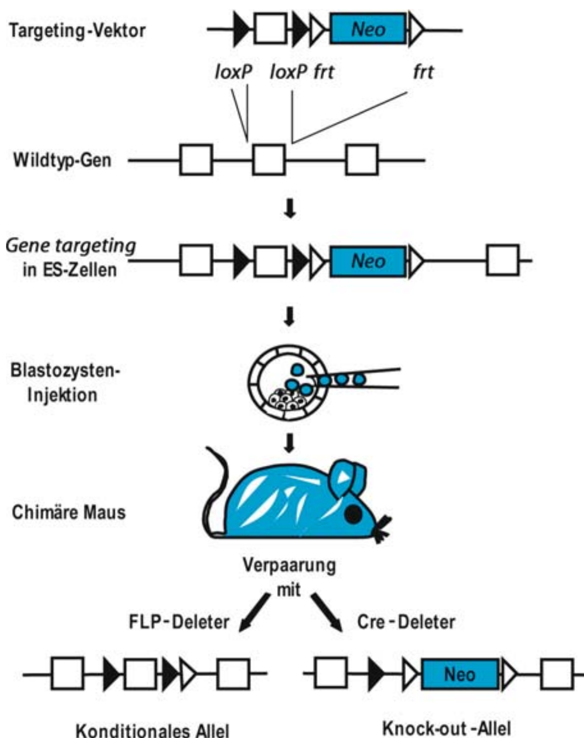


Abb. 7.4. Herstellung konditionaler Knock-out-Mäuse. Abkürzungen s. Text

le verwendet. Bisher sind konditionale Allele von ca. 100 Genen beschrieben worden (Kwan 2002).

Box

Die Mehrzahl der *cre*-transgenen Mausstämme wurde durch Pronukleusinjektion mit Konstrukten generiert, in denen *cre* von einem zelltypspezifischen Promotor aus exprimiert wird. Alternativ wurden einige Stämme durch die Knock-in-Methode in ein endogenes Gen hergestellt, um *cre* von dessen Kontrollelementen aus zu exprimieren. Etwa 100 Stämme mit verschiedenen Spezifitäten sind beschrieben worden (*www.mshri.on.ca/nagy/Cre-pub.html*). Zur konditionalen Inaktivierung im Zentralnervensystem stehen mehrere Linien zur Verfügung, die *cre* in allen Neuronen exprimieren bzw. nur in Neuronen des Vorderhirns, des Kleinhirns, der Hypophyse, in Oligodendrozyten oder Schwann-Zellen.

Induzierbare Kontrolle

Zur induzierbaren Kontrolle von *cre* in Mäusen werden zwei verschiedene Systeme eingesetzt, mit denen die Rekombinaseaktivität entweder **transkriptional** durch Doxyzyklin oder **posttranslational** durch die Steroidantagonisten Tamoxifen und RU486 reguliert werden kann. Die Regulation über Steroidantagonisten kann durch Fusion des Cre-Proteins mit einer veränderten, steroidantagonistenbindenden Domäne des Östrogen- (CreER) bzw. Progesteronrezeptors (CrePR) erreicht werden. Durch Bindung des Steroidrezeptorfusionsproteins an Chaperonproteine (z. B. HSP-90) im Zytoplasma ist *cre* inaktiv. In Gegenwart des Östrogenantagonisten Hydroxytamoxifen bzw. des Progesteronantagonisten RU486 wird das CreER- bzw. CrePR-Fusionsprotein von den Chaperonen abgelöst; dies führt zur Aktivierung der Cre-Rekombinasedomäne. CreER- und CrePR-Fusionsproteine können zunächst in transgenen Mäusen durch zelltypspezifische Promotoren konstitutiv exprimiert werden, ohne dass Rekombinaseaktivität auftritt. Die Injektion des spezifischen Induktors führt dann zu transienter *cre*-Aktivierung und zur Deletion eines *loxP*-modifizierten Allels (Feil et al. 1997).

Bei dem ersten oben erwähnten, in Mäusen verwendeten System wird die Transkription eines *cre*-Transgens unter Verwendung des Tet-Genexpressionssystems (▶ 7.2.3, Abb. 7.1) und von Doxyzyklin angeschaltet. Die Expression des Transaktivatorproteins erfolgt hierbei von einem zweiten Transgen aus unter Kontrolle einer zelltypspezifischen Promotorregion. Mit beiden Systemen wurde in Mäusen die Deletion eines *loxP*-flankierten DNA-Segments in verschiedenen Zelltypen erreicht. Im Gegensatz zu Mausstämmen mit konstitutiver zelltypspezifischer *cre*-Expression werden induzierbare *Cre*-Mausstämme bisher in der Praxis nicht routinemäßig verwendet.

Neben der Verwendung zur konditionalen Inaktivierung von *loxP*-Allelen ermöglicht das *cre*/*loxP*-Rekombinationssystem weitere Genommodifikationen in ES-Zellen oder Mäusen, wie z. B. den Austausch von *loxP*-flankierten Genen durch Inversion, chromosomale Translokationen oder die Aktivierung *loxP*-flankierter Transgene (Branda u. Dymecki 2004).

7.3.3 Knock-out-Mausmodelle

Als Modell für monogenetische Erbkrankheiten des Menschen haben sich Knock-out-Mäuse vielfach bewährt (Watase u. Zoghbi 2003). Es gibt viele Knock-out-Stämme, bei denen verschiedene, in neurodegenerative Krankheiten involvierte Gene ausgeschaltet wurden (Tab. 7.1). Im Gegensatz zu monogenetischen Erbkrankheiten werden psychiatrische Krankheiten nur in seltenen Fällen durch ein einzelnes Gen verursacht, wie z. B. das **Brunner-Syndrom** durch einen Defekt im Monoaminoxidase-A(MAO-A)-Gen, für das ein entsprechender Knock-out-Stamm generiert werden konnte (Cases et al. 1995). Komplexe psychiatrische Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie oder Autismus basieren jedoch nicht auf einem einzelnen Gendefekt und sind zudem von spezifisch menschlichen Gegebenheiten abhängig, die in Mäusen keine Entsprechung besitzen. Daher können diese

Tab. 7.1. Knock-out-Mausmodelle neurodegenerativer Krankheiten

Indikation	Gen	Mutante
Spinozerebelläre Ataxie	*ataxin 1*	Knock-in
Friedreich-Ataxie	*frataxin*	Knock-out (konditional)
Spinale Muskelatrophie	*smn1*	Knock-out (konditional)
Fragiles-X-Syndrom	*fmr1*	Knock-out
Rett-Syndrom	*meCP2*	Knock-out (konditional)
Angelman-Syndrom	*ube3a*	Knock-out
Liss-Enzephalie	*lis1*	Knock-out

7

Krankheiten als Ganzes in Mausmodellen nicht nachgebildet werden.

Es ist jedoch möglich, bestimmte, häufig auftretende Teilaspekte psychiatrischer Krankheiten (*intermediate traits*, **Endophänotypen**) experimentell in Mäusen zu untersuchen. Bei zahlreichen Mausmutanten wurden Veränderungen im Angstverhalten oder der Präpulsinhibition (PPI) festgestellt (Tab. 7.2 und Box: Tests zum Angstverhalten bei Mäusen), die als Endophänotyp bei Depression bzw. Schizophrenie angesehen werden (Seong et al. 2002).

Eine Auswahl publizierter Knock-out-Stämme, deren Angstverhalten verstärkt oder verringert ist oder die PPI-Defizite aufweisen, ist in Tab. 7.2 aufgeführt.

Tab. 7.2. Knock-out-Mausstämme mit abweichendem Angstverhalten bzw. verminderter Präpulsinhibition

Knock-out-Gen	Phänotypische Veränderung[a]		
	Plus-maze	OF	Präpuls-inhibition
Angstverhalten			
5-ht$_{1A}$R	+	+	0
gad65	+	+	0
fyn	+	+	0
comt	0	+	0
crhr1	0	–	0
camKII-α	0	–	0
pkcγ	–	–	0
Präpulsinhibition			
dvl1	0	0	–
5-ht$_{1B}$R	0	0	–
zic2	0	0	–
calcineurin (konditional)	0	0	–

[a] Verstärktes (+), vermindertes (–) oder unverändertes (Wildtyp, wt) Angstverhalten; *0* nicht getestet;
plus maze Elevated-plus-maze-Test, *OF* Open-field- bzw. Light-dark-box-Test, – verminderte Präpulsinhibition

Box

Tests zum Angstverhalten bei Mäusen

Zur Untersuchung des Angstverhaltens von Mäusen werden häufig »naturalistische« **Konflikttests** eingesetzt (Wood et al. 1998) wie
- das *elevated plus maze*,
- die *light-dark box* und
- der Open-field-Test.

Beim *elevated plus maze* handelt es sich um eine Laufbahn in einem Meter Höhe, deren vier Arme im rechten Winkel zueinander angeordnet sind. Zwei dieser Arme sind mit schützenden Seitenwänden versehen, die anderen beiden Arme sind offen. Eine Maus kann wählen, ob sie sich im »sicheren« oder dem interessanteren, aber »unsicheren« Bereich aufhalten will, wobei die Zahl der Übertritte zwischen den beiden Bereichen sowie die in den Bereichen verbrachte Zeit gemessen wird. Anxiolytische Pharmaka führen zur Erhöhung beider Parameter (Dawson u. Tricklebank 1995). Die *light-dark-box* ist eine Versuchsanordnung, die aus einem überdachten, dunklen und einem aversiven, hellen Kompartiment besteht. Ähnlich wie beim *elevated-plus-maze* wird die Zahl der Eintritte in den hellen Bereich sowie die dort verbrachte Zeit gemessen. Diese Werte werden durch anxiolytische Pharmaka erhöht. Eine ähnliche Anordnung wird im *Open-field*-Test eingesetzt, bei dem das Tier zwischen dem Zentrum und dem Wandbereich einer erleuchteten Arena entscheiden kann.

Bei der Präpulsinhibition der Schreckreaktion (*startle reflex*) von Mäusen führt die Präsentation eines schwachen Stimulus (90-db-Ton) innerhalb von 100 ms vor einem starken Schreckreiz (120-db-Ton) zur Abschwächung der Schreckreaktion. Die auch beim Menschen messbare Präpulsinhibition ist bei schizophrenen Patienten verringert. Im Tierexperiment können entsprechende PPI-Defizite durch pharmakologische Behandlung ausgelöst und durch klinisch verwendete Antipsychotika wieder aufgehoben werden (Geyer et al. 2001).

Neben Knock-outs von Neurotransmitter- und Neuropeptidrezeptoren, bei denen aufgrund von Vorkenntnissen ein veränderter Phänotyp erwartet werden konnte, gibt es auch Mutanten intrazellulärer Signaltransduktionsproteine, bei denen sich überraschenderweise ein Zusammenhang mit Angstverhalten zeigte. Das bei Mäusen am besten untersuchte Regulationssystem von Stress und Angst stellt die HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse) mit CRH als zentralem Regulator dar. Eine detaillierte Übersicht von Mausmutanten zur HPA-Achse gibt die Arbeit von Müller et al. (2004).

7.4 Gene-trap-Mutagenese

Im Gegensatz zur Knock-out-Technologie, bei der die Gensequenzen bekannt sein müssen und für jedes Gen ein individuell angefertigter Knock-out-Vektor konstruiert werden muss, beruht die Gene-trap-Mutagenese auf zufallsmäßiger Integration eines Gene-trap-Vektors in das Genom und in der Unterbrechung von kodierenden Sequenzen des getroffenen Gens –, d. h., mit einem einzigen Vektor können viele unterschiedliche Gene mutiert werden (Wurst et al. 1995; Hansen et al. 2003). Auch diese Strategie basiert auf der Verwendung von ES-Zellen.

Als Mutagen wird ein so genannter **Gene-trap-Vektor** (Genfallenvektor) benutzt. In der Regel besteht ein Gene-trap-Vektor aus einem Reporter- und einem Selektorgen, in den meisten Fällen aus einer Genfusion des β-Galaktosidase-Reportergens (*lacZ*) mit dem Neomycinrezistenzgen (*neo*) (*β-geo*) (◘ Abb. 7.5). Vor das Reportergen ist eine Splice-Akzeptorsequenz inseriert, und das Konstrukt endet mit einer Polyadenylierungsequenz (pA). Integriert ein solcher Vektor in ein Intron eines Gens, so wird das getroffene Gen unterbrochen und anstelle des endogenen Gens das Reportergen exprimiert (Fusionstranskript, ◘ Abb. 7.5). Zum einen wird hierdurch eine Mutation des betroffenen Gens erzeugt, zum anderen reflektiert die Expression des Reportergens, die in der Regel einfach zu visualisieren ist, die des endogenen Gens.

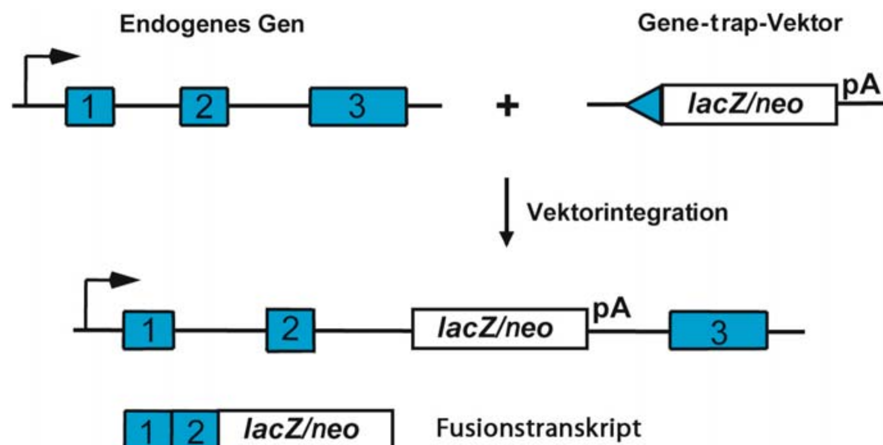
Durch diese Vorgehensweise können Tausende von unabhängigen Mutationen relativ schnell und kosteneffektiv erzeugt und sog. **Bibliotheken von mutierten ES-Zellen** etabliert werden, die anschließend mittels Chimären in lebende Mäuse übertragen werden können (Hansen et al. 2003). Prinzipiell hat diese Technologie viele Vorteile gegenüber homologer Rekombination durch die Knock-out-Technologie, aber auch gegenüber der ENU-Mutagenese (► 7.5), da das mutierte Gen relativ schnell und einfach durch molekularbiologische Techniken, wie z. B. die Polymerasekettenreaktion (PCR), identifiziert werden kann.

Poly-A-Trap-Vektoren

Der Hauptnachteil der gegenwärtig eingesetzten Gene-trap-Vektoren, die in der Regel auf einer Fusion des Reporter- und Selektorgens beruhen, ist, dass nur Gene mutiert und identifiziert werden können, die in ES-Zellen exprimiert sind. Dies kann nur durch den Einsatz von Vektoren umgangen werden, die darauf beruhen, dass für Vektorintegrationsereignisse oberhalb von genomischen Polyadenylierungsstellen selektioniert werden kann. Das Prinzip dieser Vektoren besteht darin, dass ein Selektorgen durch einen starken Promotor in embryonalen Stammzellen transkribiert wird, dieses Gen aber nach dem Stoppkodon anstelle einer Polyadenylierungsequenz eine Splice-Donorsequenz trägt. Resistenz gegen das Selektorgen kann nur dann erreicht werden, wenn der Gene-trap-Vektor in die Nähe einer Polyadenylierungstelle im Genom, d.h. in ein Gen, integriert. Gene-trap-Vektoren dieser Art nennt man auch Poly-A-Trap-Vektoren. Mit diesem Prinzip können alle Gene, unabhängig von ihrer Expression in ES-Zellen, identifiziert werden. Die Kombination dieser verschiedenen Vektortypen erlaubt es im Prinzip, alle Gene unabhängig von ihrem Expressionsstatus zu identifizieren.

Signalpeptid-Trap-Vektoren

Basierend auf diesen Gene-trap-Vektor-Prinzipien wurden ferner spezielle Vektoren entwickelt, die die Identifikation von Genen ermöglichen, die Signalpeptide tragen (Signalpeptid-Trap-Vektoren). Diese Vektoren beruhen auf einer Modifikation, bei der in das Reporter- oder Selektorgen eine Transmembrandomäne inseriert wird. Hierdurch wird das Selektorgen nur dann aktiv, wenn es ein Gen getroffen hat, das ein Signalpeptid trägt, indem es durch die Transmembrandomäne eingebaut und dadurch resistent wird (Gebauer et al. 2001). Auf diese Weise können im Genom gezielt solche Gene mutiert und identifiziert werden, die Liganden oder Transmembranproteine darstellen, die in vielen biologischen Prozessen von großer Bedeutung sind. Eine mögliche Limitation dieser



◘ **Abb. 7.5.** Gene-trap-Mutagenese. *lacZ* β-Galaktosidase-Reportergen, *neo* Neomycinresistenzgen, *pA* Signalsequenz zur Polyadenylierung

Technologie besteht darin, dass – da die Integrationen i. d. R. in Introns stattfinden – der Vektor durch Splicing während der mRNA-Prozessierung aus dem Transkript entfernt und dadurch die Mutation eliminiert wird.

Aufgrund zahlreicher Mutanten, die von verschiedenen Gruppen weltweit mit der Gene-trap-Technologie erzeugt wurden, konnte jedoch dieser potenzielle Nachteil ausgeschlossen werden, da sich zeigen ließ, dass bei ca. 90% der erzeugten Mutanten Nullmutationen vorliegen und in anderen Fällen sog. **hypomorphe Mutationen** erzeugt werden, mit deren Hilfe neue Genfunktionen beschrieben wurden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass ca. 30% der durch Gene-trap-Vektoren erzeugten Mutationen zu embryonaler Letalität führen. Um die Funktion dieser Gene sowohl in der späten Embryonalentwicklung als auch im adulten Tier zu untersuchen, können sog. **konditionale Gene-trap-Vektoren** verwendet werden. Basierend auf der *cre*/*loxP*- und FLP/FRT-Rekombinasetechnologie (► 7.3.2) wurden Gene-trap-Vektoren so modifiziert, dass die getroffenen Gene konditional inaktiviert werden können, d.h., die Inaktivierung eines Gens kann zu jedem Zeitpunkt der Embryonalentwicklung wie auch im adulten Tier angeschaltet werden. Hierdurch können letztendlich alle Gene mit Gene-trap-Vektoren mutiert und ihre Funktion sowohl während der Entwicklung als auch im erwachsenen Tier bestimmt werden.

Weltweit wurden mehrere Konsortien gebildet, so z. B. das deutsche Genetrap-Konsortium (GGTC) (*www.genetrap.de*) und das BayGenomics-Konsortium (*www.baygenomics.de*), die gemeinsam das Ziel verfolgen, alle Gene des Genoms durch Gene-trap-Mutagenese zu inaktivieren. Die entsprechenden Mausmutanten werden jedem interessierten Wissenschaftler zur Verfügung gestellt, um Genfunktionen im Gesamtorganismus – von der frühen embryonalen Entwicklung bis hin zu höheren Hirnleistungen – zu bestimmen (Skarnes et al. 2004).

7.5 ENU-Mutagenese

Im Gegensatz zur Knock-out-Maus-Technik, bei der ein definiertes Gen gezielt verändert wird, sollen bei der durch **Ethylnitrosoharnstoff** (ENU) induzierten Zufallsmutagenese möglichst alle Gene des Genoms in männlichen Keimzellen durch statistisch verteilte Punktmutationen getroffen werden. Das chemische Mutagen ENU erzeugt solche zufälligen Punktmutationen durch Übertragung seiner Ethylgruppe auf Sauerstoff- oder Stickstoffatome der DNA. Dies kann zu Basenfehlpaarungen und zum Austausch von Basenpaaren bei der nachfolgenden DNA-Replikation führen. Die höchste ENU-induzierte Mutationsrate wird in prämeiotischen spermatogonialen Stammzellen erreicht, sodass im Mittel jedes im Genom vorliegende Gen in 400 Gameten mindestens eine Veränderung erfährt (Justice et al. 1999).

Die ENU-Mutagenesestrategie wird meist bei den Modellorganismen Maus, Zebrafisch (*Danio rerio*) und Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) eingesetzt, um eine möglichst große Zahl neuer Mutanten zu isolieren, die phänotypische Veränderungen bei einer bestimmten biologischen Eigenschaft (z. B. Tagesrhythmik) oder einem Organ von Interesse aufweisen. Falls eine hinreichend große Zahl mutagenisierter Tiere untersucht wird und falls in dieser Population identische Mutationen mehrfach auftreten, ist eine **Sättigungsmutagenese** erreicht, d. h. alle durch ENU veränderbaren Gene, die zur Beeinflussung eines bestimmten Phänotyps führen, wurden in Form mutagenisierter Stämme isoliert. Das Vorliegen mehrerer unabhängig entstandener Mutationen desselben Gens wird auch als **allele Serie** bezeichnet. Innerhalb einer solchen Serie können die entsprechenden Mutanten einen identischen Phänotyp aufweisen, aber auch – abhängig von der spezifischen Mutation des betroffenen Gens – untereinander differieren.

7.5.1 Auswirkungen von ENU

ENU modifiziert vorwiegend A/T-Basenpaare; dies führt durch Fehlpaarung während der DNA-Replikation zum Austausch gegen T/A- oder G/C-Basenpaare (Justice et al. 1999). Treten derartige Mutationen in Exonsequenzen auf – und somit in einem proteinkodierenden Bereich –, erfolgt durch die Leserasterveränderung in ca. zwei Dritteln der Fälle der Austausch einer einzelnen Aminosäure (*missense mutation*) in dem entspechenden Protein. Bei ca. 10% der identifizierten Mutationen wird ein für eine Aminosäure kodierendes Triplett in ein Stoppkodon (TAA, TGA, TAG) umgewandelt (*nonsense mutation*), sodass ein vorzeitiger Translationsabbruch erfolgt und ein verkürztes Protein gebildet wird. In den übrigen Fällen wurden Punktmutationen in Sequenzen gefunden, die zur korrekten Zusammenfügung der mRNA-Exonbereiche (Splicing) essenziell sind. Defekte des RNA-Splicing können zum Überspringen eines Exons oder zum Verbleib eines Introns in der mRNA führen; dies resultiert in einer fehlerhaften Sequenz des entsprechenden Proteins.

Die Auswirkungen einer Punktmutation (d.h. einer *missense* oder *nonsense mutation*) auf die Funktion eines Proteins hängen von dessen Aufbau sowie dem betroffenen Kodon ab. Meist tritt ein teilweiser oder vollständiger Funktionsverlust des entsprechenden Proteins auf. Es wurden aber auch Fälle beschrieben, bei denen ein mutiertes Protein eine neue Funktion ausübt (*gain of function*). So kann z. B. der Verlust einer inhibitorischen Domäne in einem verkürzten APC-Protein (APC^{Min}) über die dauerhafte Aktivierung eines Signaltransduktionsweges zur Bildung von Intestinaltumoren führen (Moser et al. 1995).

7.5.2 Durchführung

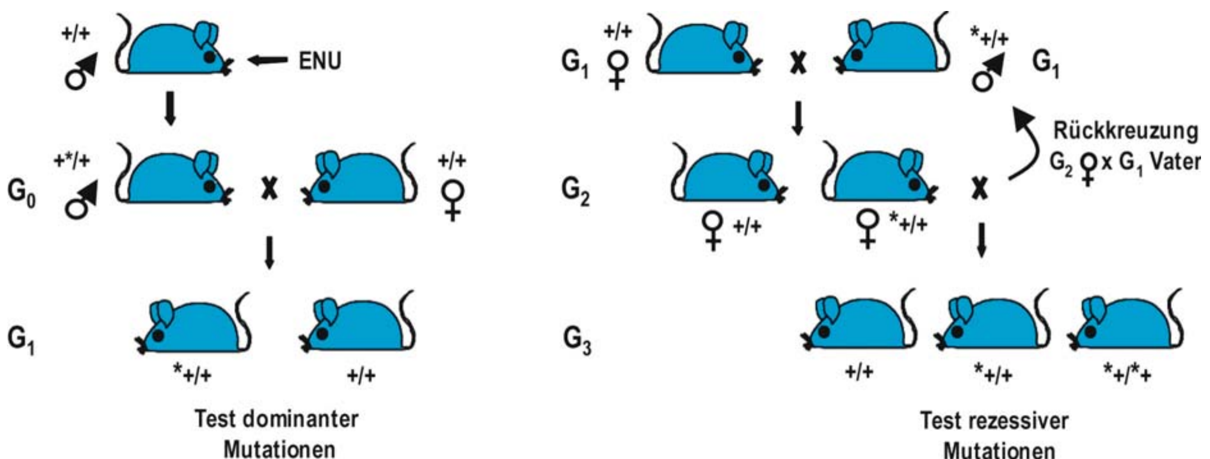
Zu Beginn eines ENU-Mutageneseversuchs, der sich bei der Verwendung von Mäusen über mehrere Jahre erstrecken kann, steht die Induktion einer möglichst großen Zahl von Punktmutationen im Genom von Keimzellen. Hierzu wird einer Gruppe von männlichen Tieren eine ENU-Dosis intraperitoneal injiziert, die in spermatogonialen Stammzellen zahlreiche Mutationen induziert, die aber auch zum Absterben eines Großteils dieser Stammzellen führt (Soewarto et al. 2003). Nach 10–20 Wochen ist der Hoden der Männchen dieser G_0-Generation (■ Abb. 7.6) mit Spermien repopuliert, die von den mutagenisierten Stammzellen abstammen. Diese G_0-Männchen werden anschließend mit unbehandelten Weibchen des gleichen Stamms verpaart und vererben die ENU-induzierten Mutationen auf ihre Nachkommen (G_1-Generation). Bei diesen Nachkommen liegen die vom Vater vererbten Punktmutationen (+*) im heterozygoten Zustand vor (+*/+), da jedes Tier auch einen von der unbehandelten Mutter stammenden Wildtypchromosomensatz (+) besitzt.

Die Population der G_1-Mäuse wird auf das Auftreten phänotypischer Mutanten hin untersucht und dient der Isolierung dominanter Mutationen, die sich bereits in heterozygoten Mäusen manifestieren (z. B. Gain-of-function-Mutationen wie APC^{Min}, s. oben). Zum Auffinden der wesentlich häufigeren rezessiven Mutationen, die zur Entstehung eines Phänotyps homozygot vorliegen müssen, werden zunächst die Tiere der G_1-Generation in definierten Paaren untereinander gekreuzt. Die weiblichen Nachkommen der resultierenden G_2-Generation werden anschließend innerhalb einer Familie mit dem G_1-Vatertier rückgekreuzt; hieraus entsteht eine Population von Mäusen der dritten, der G_3-Generation (■ Abb. 7.6). In diesen G_3-Nachkommen können die über die männlichen Keimzellen vererbten ENU-induzierten Mutationen erstmals homozygot auftreten. Die Tiere der G_3-Generation werden daher wiederum phänotypisch untersucht und dienen zur Identifikation rezessiv wirkender Mutationen.

7.5.3 Komplementationsanalyse und Identifizierung der Kandidatengene

Nach dem Auffinden einzelner mutagenisierter Tiere werden diese und ihre Eltern weiter verpaart, um einen stabilen Zuchtstamm der Mutante zu etablieren. Anschließend kann damit begonnen werden, das dem Phänotyp einer Mutante zugrunde liegende Gen durch Positionsklonierung zu identifizieren. Werden mehrere Mutanten mit einem verwandten Phänotyp gefunden, ist zunächst nicht bekannt, wie viele und welche Gene im Einzelnen betroffen sind. Es ist möglich, dass Stämmen mit gleichem Phänotyp Mutationen in verschiedenen Genen zugrunde liegen; es können aber auch umgekehrt Mutanten mit unterschiedlichem Phänotyp auf verschiedenen Einzelmutationen des gleichen Gens beruhen.

Eine erste Übersicht über die Zahl der in einer Gruppe rezessiver Mutanten betroffenen Gene kann durch Komplementationsanalyse erhalten werden. Zu diesem Zweck werden je zwei verschiedene mutierte Stämme miteinander gekreuzt und deren für beide Mutationen heterozygoten Nachkommen phänotypisch untersucht. Falls diese Nachkommen einen normalen Phänotyp (Wildtyp) aufweisen, handelt es sich bei den beiden Stämmen um zwei Komplementationsgruppen und damit wahrscheinlich um Mutationen in unterschiedlichen Genen, deren Auswirkungen sich im heterozygoten Zustand ausgleichen (komplementieren). Tritt dagegen in den Nachkommen ein mutierter Phänotyp auf, liegen wahrscheinlich in beiden Stämmen Mutationen desselben Gens vor und die Stämme gehören zu nur einer Komplementationsgruppe.



■ **Abb. 7.6.** Identifizierung dominanter und rezessiver Mutanten nach ENU-Mutagenese. *ENU* Ethylnitrosoharnstoff

Zur nachfolgenden molekularen Identifizierung des in einer Mutante betroffenen Gens sowie zur **Charakterisierung der Mutation** muss zunächst die zugehörige chromosomale Region möglichst eng eingegrenzt werden. Hierzu werden die entsprechenden Mutanten mit einem anderem Mausstamm verpaart, der möglichst viele genetische Polymorphismen im Vergleich mit dem für die ENU-Mutagenese verwendeten Stamm besitzt. Die Nachkommen dieser Paarung werden mit einer großen Zahl von Mikrosatellitenmarkern (▶ 7.1.2), die über das Genom in bestimmten Abständen verteilt sind, typisiert. Diese Daten werden dann mit dem Auftreten des mutanten Phänotyps korreliert (Linkage-Analyse). Sobald die der Mutation zugehörige chromosomale Region hinreichend eingegrenzt ist, kann sie mit der Genomkarte der Maus verglichen werden, um festzustellen, wie viele und welche Kandidatengene als Verursacher der phänotypischen Mutation in Frage kommen. Im Idealfall wird nur ein einzelnes Gen identifiziert, das im Folgenden aus dem Genom der Mutante isoliert und sequenziert wird, um das von einer Punktmutation betroffene Basenpaar zu identifizieren. Um einen weiteren, funktionellen Nachweis zu erbringen, dass dieser spezifische Basenaustausch den Phänotyp der rezessiven Mutante verursacht, ist es möglich, einen transgenen Mausstamm mit dem entsprechenden Wildtypgen zu erzeugen und dieses in den mutierten Stamm einzukreuzen. Handelt es sich tatsächlich um das betroffene Gen, muss der Phänotyp transgener Nachkommen aus dieser Paarung zum Wildtyp revertieren (*transgenic rescue*, ▶ 7.2.1).

Die ENU-induzierte Mutagenese wird bei der Maus seit zehn Jahren in systematischer Weise eingesetzt, um – von veränderten Phänotypen ausgehend – ohne vorheriges Wissen über die Funktion eines bestimmten Gens genetische Mechanismen aufzuklären, die bestimmten biologischen Eigenschaften zugrunde liegen (Hrabe de Angelis et al. 2000). Durch ENU-induzierte Mutanten konnten z. B. das *apc*-Gen als Tumorsuppressorgen erstmals identifiziert werden, das in der Folge auch als Verursacher einer erblichen Form von Darmtumorgenese beim Menschen bestätigt wurde. Durch eine weitere ENU-Mutante wurde mit *clock* das erste Gen entdeckt, das bei Säugern den biologischen Tagesrhythmus steuert. In den letzten Jahren sind einige hundert neue ENU-Mutantenstämme beschrieben worden, die auf mehrere umfangreiche, aktuelle ENU-Mutageneseprojekte zurückgehen, bei denen alle Tiere auf eine große Zahl biologischer Parameter hin untersucht werden (Hrabe de Angelis et al. 2000). Neben solchen breit gefächerten Phänotypisierungsvorhaben wird in mehreren Studien auch fokussiert nach Verhaltensmutanten gesucht, die als Modell psychiatrischer Krankheiten des Menschen dienen könnten (Ohl u. Keck 2003).

7.6 Virale Vektoren

Virale Vektoren basieren auf natürlich vorkommenden Viren, die ihr Genom durch Infektion in Zellen übertragen. Diese Eigenschaft wird genutzt, um ein zugefügtes Transgen zu exprimieren. Das Virusgenom wird dabei stark verkürzt, sodass die Vektorpartikel nicht vermehrungsfähig sind und keine infektiösen Eigenschaften besitzen. Entsprechende virale Vektoren können zum Gentransfer in somatische Zellen von Mäusen oder Ratten eingesetzt werden und sind für bestimmte Fragestellungen eine Alternative zur Verwendung transgener Stämme. Im Vergleich mit der Keimbahntransgenese (▶ 7.2) können durch viralen Gentransfer genetisch veränderte Tiere mit geringerem Aufwand und in wesentlich kürzerer Zeit erhalten werden (Constantini et al. 2000). Virale Vektoren können zu einem gewünschten Zeitpunkt in das Gehirn juveniler oder adulter Tiere injiziert werden und ermöglichen somit die gezielte ektopische Expression des in ihnen enthaltenen Transgens. Da die meisten Vektoren und Promotoren innerhalb der Säugetiere keine Speziesspezifität besitzen, können sie unverändert in verschiedenen Versuchstieren wie Mäusen, Ratten oder Primaten eingesetzt werden.

Virale Vektoren infizieren die um die Injektionsstelle gelegenen Zellen; ihre Wirkung ist daher lokal, d. h. auf einen Bereich von wenigen Millimetern begrenzt. So kann beispielsweise die Expression eines eingeführten Gens in einer begrenzten Neuronenpopulation untersucht werden. Im Gegensatz zu keimbahntransgenen Tieren ist es mittels injizierter viraler Vektoren nicht möglich, ein Fremdgen in größeren Gehirnarealen oder dem gesamten Gehirn zu exprimieren. Virale Vektoren werden wie auch transgene Tiere häufig eingesetzt, um die Entstehungsweise von Krankheiten durch die Überexpression bestimmter Proteine zu entschlüsseln (Kirik u. Bjorklund 2003) oder sogar die Auslösung oder den Verlauf von Krankheiten abzuschwächen oder zu verhindern (**Gentherapie**). Virale und auch nichtvirale Vektoren werden für die Gentherapie menschlicher Erkrankungen im Tiermodell (Janson et al. 2001) und in klinischen Studien am Menschen (Janson et al. 2002) eingesetzt.

7.6.1 AAV- und LV-Vektorsysteme

Für die Gentherapie einsetzbare virale Vektoren müssen fähig sein, postmitotische Zellen einschließlich Neuronen effizient zu infizieren und die Langzeitexpression eines transgenkodierten Proteins in diesen Zellen zu ermöglichen. Sie dürfen nicht replikationskompetent sein und sollen keine pathogenen oder immunogenen Eigenschaften besitzen. In den letzten Jahren wurden mit rekombinanten, auf dem adeno-assozierten Virus (AAV) basierenden Vektoren und mit lentiviralen Vektoren

(LV) zwei Vektorsysteme entwickelt, die diese Anforderungen im Wesentlichen erfüllen (Lu 2004; Chang u. Gay 2001).

AAV-Vektoren beruhen auf dem einzelsträngigen DNA-Genom des AAV und verfügen über eine Fremdgenaufnahmekapazität von maximal etwa 4500 Basenpaaren. AAV-Vektoren können in den infizierten Zellen episomal persistieren, aber auch in die chromosomale DNA integrieren.

Die Mehrzahl der **lentiviralen Vektoren** basiert auf dem Genom des HIV-1-Retrovirus und kann Fremd-DNA bis zu einer Größe von ca. 8000 Basenpaaren aufnehmen. Zur In-vivo-Anwendung wird meist ein Vektorsystem eingesetzt, das auch das Glykoprotein des *vesicular stomatitis virus* (VSV-G) exprimiert, sodass dieses in die Membranhülle der entstehenden LV integriert wird. Hierdurch wird die Infektion verschiedenster Zelltypen ermöglicht, die unveränderte LV nicht infizieren könnten (Baekeland et al. 2002). Lentivirale Vektoren integrieren in Zufallspositionen chromosomaler DNA.

7.6.2 Produktion viraler Vektoren

Generell werden zur Produktion viraler Vektoren modifizierte, replikationsinkompetente Genomfragmente verwendet, die als Plasmidvektoren kloniert vorliegen. In diese Vektoren wird das zu exprimierende Fremdgen durch molekularbiologische Klonierungsmethoden eingefügt; dann werden die Vektorplasmide transient in eine Zelllinie transfiziert, die die Verpackungsfunktionen zur Produktion viraler Partikel bereitstellt. Die hierfür notwendigen viralen Gene liegen stabil im Genom der Verpackungszelllinien vor. Nach Transfektion des Vektorplasmids in die Verpackungszelllinie kommt es im Lauf mehrerer Tage zur Produktion rekombinanter, transgenenthaltender Viruspartikel, die sich im Zellkulturmedium anreichern. Nach Reinigung und Konzentrierung dieser Viruspartikel aus dem Zellkulturüberstand können 0,5–2 µl des Viruskonzentrats direkt ins Gehirn von Versuchstieren injiziert werden. Der in der Injektionssuspension vorliegende **Virustiter** ist ausschlaggebend für die Effizienz der Infektion von Zellen des Zielgewebes. Jedoch können auch bei einem hohen Virustiter nicht alle Zellen des Zielgewebes erreicht werden.

7.6.3 Bisherige Ergebnisse

AAV- und LV-Vektoren wurden bereits für den Gentransfer in das Gehirn von Versuchstieren verwendet, u. a. um die Entstehung neurodegenerativer Krankheiten wie Morbus Parkinson und Morbus Huntington zu untersuchen (Kirik u. Björklund 2003). Hierzu wurden die entsprechenden Vektoren, die mutierte Formen des α-Synuclein-Proteins oder des Huntingtin-Proteins trugen, in das Striatum bzw. die Substantia nigra von Ratten injiziert. Ähnlich wie bei transgenen Mäusen, die derartige mutierte Gene exprimieren (▶ 7.2), konnten auch in diesen Ratten neurodegenerative Symptome ausgelöst werden.

AAV- und LV-Vektoren wurden ferner bereits im Tiermodell zur Gentherapie neurodegenerativer Krankheiten eingesetzt, entweder indem im Zielgewebe eine mangelnde biologische Funktion durch das eingebrachte Transgen ausgeglichen wurde oder indem Gene eingebracht wurden, die die Überlebensfähigkeit der erkrankten Zellen allgemein verbesserten. So führte das Einbringen von Genen, die für die Enzyme der Dopaminsynthese – Tyrosinhydroxylase und GTP-Cyclohydrolase-1 – kodieren, in das Striatum dopamindefizienter Mäuse mittels AAV-Vektoren zur Produktion von Dopamin; dies ermöglichte das langfristige Überleben der transgenen Tiere (Szczypka et al. 1999). In einem alternativen Ansatz wurde unter Verwendung von AAV oder adenoviralen Vektoren gezeigt, dass Neurone des Striatum und der Substantia nigra durch die Expression der Wachstumsfaktoren GDNF (*glia-derived growth factor*) bzw. BDNF (*brain-derived growth factor*) vor Schädigungen durch Neurotoxin geschützt werden können.

7.7 Antisense-Inhibition und RNA-Interferenz

7.7.1 Antisense-Oligonukleotide

Neben Methoden, die darauf abzielen, ein chromosomales Gen zu verändern und somit einen mutanten Mausstamm zu erzeugen (▶ 7.3–7.5), wurden alternative Techniken entwickelt, die es ermöglichen, in vivo die Expression eines Gens auf der Ebene der mRNA zu inhibieren. Die Technik der Antisense-Inhibition durch Oligonukleotide wird seit über zehn Jahren eingesetzt, um die Genexpression – u. a. im Gehirn – zu unterdrücken (Estibeiro u. Godfrey 2001). Bei der Antisense-Inhibition werden einzelsträngige synthetische Oligodesoxyribonukleotide, die in ihrer Sequenz komplementär (*antisense*) zur mRNA des Zielgens sind, in Zellen oder Gewebe eingebracht. Diese Oligonukleotide – mit einer Länge von meist 18–21 Basen – werden von den Zellen aufgenommen und vermindern die Expression des entsprechenden Proteins durch die Blockade der mRNA-Translation oder durch Abbau der mRNA mittels RNAse H. Da die Antisense-Oligonukleotide als Phosphodiester-Oligonukleotide leicht durch Exonukleasen in den Zielzellen abgebaut werden können, wurden zahlreiche chemische Modifikationen erprobt, um die Halbwertszeit der Antisense-Oligonukleotide in vivo zu erhöhen (Estibeiro u. Godfrey 2001). Am häufigsten werden **Phosphothioat-Oligonukle-**

otide verwendet, bei denen ein Sauerstoffatom der die Basen verbindenden Phosphodiestergruppe durch Schwefel ersetzt ist. Derart modifizierte Oligonukleotide sind gut wasserlöslich und nukleaseresistent, besitzen aber geringere Schmelztemperaturen und müssen daher in höherer Konzentration eingesetzt werden als Phosphodiester-Oligonukleotide.

Die Effektivität von Antisense-Oligonukleotiden hängt stark ab von der Position innerhalb der mRNA-Sequenz, an die sie binden sollen, da aufgrund extensiver mRNA-Sekundärstrukturen nur kurze Sequenzabschnitte frei zugänglich sind. Da die Sekundärstruktur von mRNAs bisher nicht verlässlich vorhergesagt werden kann, werden meist mehrere Oligonukleotide parallel verwendet. Ihre Effizienz wird empirisch bestimmt. Oligonukleotide passieren die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Ausmaß und müssen daher bei Experimenten durch wiederholte Injektion oder Ventrikelinfusion in das Gehirn eingebracht werden (Broaddus et al. 2000).

7

7.7.2 Reichweite der Antisense-Technik

Aufgrund der einfacheren operativen Zugänglichkeit und der besser etablierten Verhaltensanalyse wird die Antisense-Technik vorwiegend bei Ratten und weniger bei Mäusen eingesetzt. Trotz direkter Gehirnapplikation ist das Ausmaß der Reduktion der Zielproteinexpression begrenzt und liegt meist nur um 50%. Dennoch wurden Antisense-Oligonukleotide in zahlreichen Experimenten erfolgreich verwendet, z. B. um die Dichte von Rezeptoren für Neurotransmitter, Hormone oder Wachstumsfaktoren zu reduzieren und die Auswirkungen dieser Reduktion auf bestimmte Verhaltensweisen von Versuchstieren zu untersuchen (Cohen et al. 1998). Die Mehrzahl dieser Studien ist pharmakologisch orientiert und setzt die Antisense-Technologie als Analogon pharmakologischer Inhibition ein. Die Vorteile des Antisense-Inhibitionsansatzes liegen in seinem relativ geringen Aufwand sowie in seiner Anwendbarkeit bei Ratten; seine Nachteile sind in der unvollständigen Inhibition der mRNA-Translation und deren begrenzter Dauer zu sehen.

7.7.3 RNA-Interferenz

Die neuere Technik der RNA-Interferenz (RNAi) beruht auf einem zelleigenen Mechanismus, der durch doppelsträngige RNA-Moleküle aktiviert wird und den Abbau einer spezifischen mRNA auslösen kann (Dykxhoorn et al. 2003). Zur Durchführung eines RNA-Interferenz-Experiments in Zellkulturen wird ein kurzes, synthetisches RNA-Doppelstrangmolekül in die Zellen eingeführt, dessen einer Strang der mRNA-Sequenz des Zielgens entspricht, während der Gegenstrang die komplementäre Antisense-Sequenz aufweist. In Säugerzellen dürfen derartige **siRNAs** (*short inhibitory RNAs*) nicht mehr als 30 Basenpaare besitzen, da längere RNA-Duplexe zur Aktivierung der zellulären Interferonantwort und zur unspezifischen Suppression der gesamten Proteinbiosynthese führen (Elbashir et al. 2001). Die eingesetzte siRNA wird von dem Proteinkomplex **RISC** (*RNA-induced silencing complex*) erkannt. Nach Auftrennung der siRNA-Stränge führt ein Komplex aus RISC und dem Antisense-Strang der siRNA zur Bindung und zum Abbau derjenigen mRNA, die eine zum siRNA-Antisense-Strang komplementäre Sequenz besitzt (Dykxhoorn et al. 2003).

Der RNAi-Mechanismus ist evolutionär stark konserviert und dient unter natürlichen Umständen wahrscheinlich der Abwehr von Viren, bei deren Vermehrung doppelsträngige RNA-Moleküle auftreten. Zur Nutzung dieses Mechanismus in kultivierten Säugerzellen werden meist synthetisch hergestellte siRNAs eingesetzt, und deren zelluläre Aufnahme wird durch Lipotransfektionsreagenzien optimiert. Der RNA-Interferenzmechanismus führt zu einem transienten Abbau der mRNA des Zielgens, der eine Effizienz von bis zu 95% erreichen kann. Das Ausmaß des RNAi-Effekts hängt stark von der ausgewählten individuellen Zielsequenz innerhalb der zu degradierenden mRNA ab. Während bis vor kurzem siRNAs hauptsächlich empirisch auf ihre Wirksamkeit getestet werden mussten, gelang in neueren Arbeiten die Ableitung von Regeln, die die Wechselwirkung des RISC-Antisense-Komplexes berücksichtigen und damit eine zunehmend gute Vorhersage effizienter siRNAs ermöglichen (Khvorova et al. 2003).

Als Alternative zur synthetischen Herstellung können siRNAs auch intrazellulär mittels DNA-Expressionsvektoren produziert werden. Zu Produktion eines RNA-Transkripts definierter Länge werden die Promotoren des H1- oder U6-Gens verwendet, von denen aus Transkripte durch die RNA-Polymerase III erzeugt werden; der RNA-Strang endet an einem einfachen Terminationssignal (Brummelkamp et al. 2002). Zur gleichzeitigen Produktion des Sense- und des Antisense-Strangs der siRNA werden die Konstrukte meist so aufgebaut, dass beide Stränge – nur getrennt durch eine asymmetrische Mittelregion – in dem gleichen Transkript enthalten sind. Durch die Hybridisierung der komplementären Stränge kann sich das Transkript dann zu einer Haarnadelstruktur (*hairpin*) mit einem offenen und einem geschlossenen Ende falten (*short hairpin RNA*, shRNA) und über den doppelsträngigen Sequenzabschnitt RNA-Interferenz auslösen. Derartige **shRNA-Vektoren** können transient oder stabil in kultivierten Säugerzellen exprimiert werden und ermöglichen durch intrazelluläre siRNA-Produktion die kurz- bzw. langfristige Suppression der mRNA eines Zielgens (Brummelkamp et al. 2002). Durch induzierbare U6- oder H1-Promotorvarianten ist es ferner möglich, die

Produktion von shRNAs in Zellen zu induzieren oder zu reprimieren.

Um zu überprüfen, ob RNA-Interferenz auch genutzt werden kann, um die Expression von Genen in vivo zu supprimieren, wurden in mehreren Studien transgene Mäuse (▶ 7.2) erzeugt, in deren Genom shRNA-Expressionsvektoren stabil integriert sind (Kunath et al. 2003). Diese Arbeiten haben gezeigt, dass RNA-Interferenz in allen Geweben embryonaler und adulter Mäuse effizient ausgelöst und die Expression eines Zielgens stark inhibiert werden kann. Auch die direkte intravenöse Injektion von siRNA oder shRNA-Expressionsvektoren kann in einigen Organen, insbesondere der Leber, zu RNA-Interferenz führen (Lewis et al. 2002). Die stereotaktische Injektion lentiviraler shRNA-Expressionsvektoren ins Gehirn kann lokal begrenzte RNA-Interferenz in Neuronen auslösen (van den Haute et al. 2003).

Die RNAi-Technik entwickelt sich zunehmend zu einer Routinetechnik in vitro bei der Anwendung in Zellkulturen. Für die In-vivo-Anwendung von RNAi gibt es mehrere viel versprechende Ansätze; das Forschungsfeld befindet sich jedoch gegenwärtig aber noch in der Entwicklung.

Literatur

Baekelandt V, Claeys A, Eggermont K, Lauwers E, De Strooper B, Nuttin B, Debyser Z (2002) Characterization of lentiviral vector-mediated gene transfer in adult mouse brain. Hum Gene Ther 13: 841–853
Belknap JK, Hitzemann R, Crabbe JC, Phillips TJ, Buck KJ, Williams RW (2001) QTL analysis and genomewide mutagenesis in mice: complementary genetic approaches to the dissection of complex traits. Behav Genet 31: 5–15
Belzung C, Griebel G (2001) Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. Behav Brain Res 125: 141–149
Bornemann KD, Staufenbiel M (2000) Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. Ann NY Acad Sci 908: 260–266
Branda CS, Dymecki, SM (2004) Talking about a revolution: the impact of site-specific recombinases on genetic analyses in mice. Dev Cell 6: 7–28
Broaddus WC, Prabhu SS, Wu-Pong S, Gillies GT, Fillmore H (2000) Strategies for the design and delivery of antisense oligonucleotides in central nervous system. Methods Enzymol 314: 121–135
Brummelkamp TR, Bernards R, Agami R (2002) A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells. Science 296: 550–553
Capecchi MR (1989) The new mouse genetics: altering the genome by gene targeting. Trends Genet 5: 70–76
Cases O, Seif I, Grimsby J et al (1995) Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. Science 268: 1763–1766
Chang LJ, Gay EE (2001) The molecular genetics of lentiviral vectors – current and future perspectives. Curr Gene Ther 1: 237–251
Cohen H, Kaplan Z, Kotler M (1998) Inhibition of anxiety in rats by antisense to cholecystokinin precursor protein. Biol Psychiatry 44: 915–917
Constantini LC, Bakowska JC, Breakefield XO, Isacson O (2000) Lentiviral-mediated delivery of mutant huntingtin in the striatum of rats induces a selective neuropathology modulated by polyglutamine repeat size, huntingtin expression levels, and protein length. J Neurosci : 3473–3483
Crabbe JC (2002) Alcohol and genetics: new models. Am J Med Genet 114: 969–974
Croll SD, Suri C, Compton DL, Simmons MV et al (1999) Brain-derived neurothrophic factor transgenic mice exhibit passive avoidance deficits, increased seizure severity and in vitro hyperexcitability in the hippocampus and entorhinal cortex. Neuroscience 93: 1491–1506
Dawson GR, Tricklebank MD (1995) Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. Trends Pharmacol Sci 16: 33–36
Dykxhoorn DM, Novina CD, Sharp PA (2003) Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression. Nature Rev Mol Cell Biol 4: 457–467
Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T (2001) Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. Nature 411: 494–498
Estibeiro P, Godfray J (2001) Antisense as a neuroscience tool and therapeutic agent. Trends Neurosci 24: S56–S62
Fehr C, Shirley RL, Belknap JK, Crabbe JC, Buck KJ (2002) Congenic mapping of alcohol and pentobarbital withdrawal liability loci to a < 1cM interval of murine chromosome 4: identification of Mpdz as a candidate gene. J Neurosci 22: 3730–3738
Feil R, Wagner J, Metzger D, Chambon P (1997) Regulation of Cre recombinase activity by mutated estrogen receptor ligand-binding domains. Biochem Biophys Res Commun 237: 752–757
Flint J (2003) Analysis of quantitative trait loci that influence animal behavior. J Neurobiol 54: 46–77
Gebauer M, von Melchner H, Beckers T (2001) Genomewide trapping of genes that encode secreted and transmembrane proteins repressed by oncogenic signaling.Genome Res 11: 1871–1877
Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR (2001) Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. Psychopharmacology (Berl) 156: 117–154
Hansen J, Floss T, Van Sloun P et al (2003) A large-scale, gene-driven mutagenesis approach for the functional analysis of the mouse genome. Proc Natl Acad Sci USA 100: 9918–9922
Heintz N (2001) BAC to the future: the use of *bac* transgenic mice for neuroscience research. Nature Rev Neurosci 2: 861–870
Herron BJ, Lu W, Rao C et al (2002) Efficient generation and mapping of recessive developmental mutations using ENU mutagenesis. Nature Genet 30: 185–189
Hrabe de Angelis MH, Flaswinkel H, Fuchs H et al (2000) Genome-wide, large-scale production of mutant mice by ENU mutagenesis. Nature Genet 25: 444–447
Janson CG, McPhee SW, Leone P, Freese A, During MJ (2001) Viral-based gene transfer to the mammalian CNS for functional genomic studies. Trends Neurosci 24: 706–712
Janson C, McPhee S, Bilaniuk L et al (2002) Clinical protocol. Gene therapy of Canavan disease: AAV-2 vector for neurosurgical delivery of aspartoacylase gene (ASPA) to the human brain. Hum Gene Ther. 2002 13: 1391–1412
Justice MJ, Noveroske JK, Weber JS, Zheng B, Bradley A (1999) Mouse ENU mutagenesis. Hum Mol Genet 8: 1955–1963
Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD (2003) Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. Cell 115: 505
Kirik D, Bjorklund A (2003) Modeling CNS neurodegeneration by overexpression of disease-causing proteins using viral vectors. Trends Neurosci 26: 386–392
Kühn R, Schwenk F (2002) Conditional knockout mice. In: Hofker M (ed) Transgenic mouse methods and protocols. Humana Press, Totowa, NJ, pp 159–185

Kunath T, Gish G, Lickert H, Jones N, Pawson T, Rossant J (2003) Transgenic RNA interference in ES cell-derived embryos recapitulates a genetic null phenotype. Nature Biotechnol 21: 559–561
Kwan KM (2002) Conditional alleles in mice: Practical considerations for tissue-specific knockouts. Genesis 32: 49–62
Lewis DL, Hagstrom JE, Loomis AG, Wolff JA, Herweijer H (2002) Efficient delivery of siRNA for inhibition of gene expression in postnatal mice. Nature Genet 32: 107–108
Lu Y (2004) Recombinant adeno-associated virus as delivery vector for gene therapy – a review. Stem Cells Dev 13: 133–145
Lyon MF, Searle AG (eds) (1989) Genetic variants and strains of the laboratory mouse. Oxford University Press, Oxford
MacPhee M, Chepenik KP, Liddell RA, Nelson KK, Siracusa LD, Buchberg AM (1995) The secretory phospholipase A2 gene is a candidate for the Mom1 locus, a major modifier of ApcMin-induced intestinal neoplasia. Cell 81: 957–966
Mansuy IM, Bujard H (2000) Tetracycline regulated gene expression in the brain. Curr Opin Neurobiol 10: 593–596
Mansuy IM, Winder DG, Moallem TM, Osman M, Mayford M, Hawkins RD, Kandel ER (1998) Inducible and reversible gene expression with the rtTA system for the study of memory. Neuron 21: 257–265
Moser AR, Luongo C, Gould KA, McNeley MK, Shoemaker AR, Dove WF (1995) ApcMin: a mouse model for intestinal and mammary tumorigenesis. Eur J Cancer 31A: 1061–1064
Müller MB, Uhr M, Holsboer F, Keck ME (2004). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and mood disorders: highlights from mutant mice. Neuroendocrinology 79: 1–12
Nagy A, Gertsenstein M, Vintersten K, Behringer R (2003) Manipulating the mouse embryo. Cold Spring Harbour Laboratory Press, New York
Ohl F, Keck ME (2003) Behavioural screening in mutagenised mice-in search for novel animal models of psychiatric disorders. Eur J Pharmacol 480: 219–228
Plomin R, McClearn GE, Gora-Maslak G, Neiderhiser JM (1991) Use of recombinant inbred strains to detect quantitative trait loci associated with behavior. Behav Genet 21: 99–116
Seong E, Seasholtz AF, Burmeister M (2002) Mouse models for psychiatric disorders. Trends Genet 18: 643–650
Silver LM (1995) Mouse genetics. Oxford University Press, Oxford
Skarnes WC, von Melchner H, Wurst W et al (2004) A public gene trap resource for mouse functional genomics. Nature Genet 36: 543–544
Soewarto D, Blanquet V, Hrabe de Angelis M (2003) Random ENU mutagenesis. Methods Mol Biol 209: 249–266
Stenzel-Poore MP, Heinrichs SC, Rivest S, Koob GF, Vale WW (1994) Overproduction of corticotropin releasing factor in transgenic mice: a genetic model of anxiogenic behaviour. J Neurosci 14: 2579–2584
Szczypka MS, Mandel RJ, Donahue BA, Snyder RO, Leff SE, Palmiter RD (1999) Viral gene delivery selectively restores feeding and prevents lethality of dopamine-deficient mice. Neuron 22: 167–178
Van den Haute C, Eggermont K, Nuttin B, Debyser Z, Baekelandt V (2003) Lentiviral vector-mediated delivery of short hairpin RNA results in persistent knockdown of gene expression in mouse brain. Hum Gene Ther 14: 1799–1807
Watase K, Zoghbi H (2003) Modelling brain diseases in mice: the challenges of design and analysis. Nature Rev Genet 4: 296–307
Wolfer DP, Lipp HP (2000) Dissecting the behaviour of transgenic mice: is it the mutation, the genetic background, or the environment? Exp Physiol 85: 627–634
Wood GK, Tomasiewicz H, Rutishauser U, Magnuson T, Quirion R, Rochford J, Srivastava LK (1998) NCAM-180 knockout mice display increased lateral ventricle size and reduced prepulse inhibition of startle. Neuroreport 9: 461–466
Wurst W, Rossant J, Prideaux V et al (1995) A large-scale gene-trap screen for insertional mutations in developmentally regulated genes in mice. Genetics 139: 889–899
Yamamoto A, Lucas JJ, Hen R (2000) Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease. Cell 101: 57–66

8 Zukunftsstrategien für die Entdeckung neuer Antidepressiva

Florian Holsboer

8.1 Ausgangslage

Trotz jahrzehntelanger Bemühungen ist es weder der akademischen noch der industriellen Forschung gelungen, Medikamente zu entwickeln, die sich von den in den 1950-er Jahren entdeckten trizyklischen Antidepressiva (TZA) vom Imipramin-Typ grundsätzlich unterscheiden. Dabei darf der große Vorteil der heute zur Verfügung stehenden neuen Substanzen gegenüber denen der ersten Generation nicht unterschätzt werden: Die heute in erster Linie eingesetzten Antidepressiva weisen nicht mehr so gravierende Nebenwirkungen auf, v. a. sind die Folgen einer Überdosierung weit weniger gefährlich. Das klinische Profil der neuen Substanzen hat sich jedoch nicht entscheidend geändert. Wie bei den Substanzen der ersten Generation der Antidepressiva ist deren Wirklatenz zu lange und die Remissionsrate, d. h. der Anteil der Erkrankten, die unter Therapie nahezu frei von depressiven Symptomen werden, zu gering.

Ein differenzierter Vergleich neuer mit alten Antidepressiva ist fast nicht möglich, denn die Prüfprotokolle derjenigen Studien, die früher zur Zulassung der TZA durchgeführt wurden, unterscheiden sich von den heute gewählten Studiendesigns in einem besonders wichtigen Aspekt, nämlich der Charakterisierung des Schweregrads der Depression, der damals wie heute nicht genügend beachtet wurde. Gewöhnlich wird heute ein so genannter Responder als ein Patient definiert, dessen Punktwert auf der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) unter der Therapie zumindest um die Hälfte abgenommen hat. Ein schwer depressiver Patient mag unter Behandlung zwar eine solche mehr als 50%ige Reduktion in der Schwere seiner Symptome erreicht haben und damit als Responder gelten, er kann aber deshalb immer noch ganz erheblich durch seine Symptome belastet sein.

Prüfmethodik und Pharmakologie

Langzeituntersuchungen haben gezeigt, dass

- die Schwere und Charakteristik der Symptome,
- unvollständige Remission,
- die Dauer der akuten Erkrankungsepisode sowie
- eine hohe Gesamtzahl und Erkrankungsphasen

für die Langzeitprognose entscheidend sind. Die Berücksichtigung all dieser Eigenheiten der Erkrankung des individuellen Patienten erfordert in Zukunft **flexiblere Prüfprotokolle**.

So mag ein bestimmtes – neues oder altes – Medikament bei sehr schwerer Depression eher zur Remission führen als ein anderes. Dieser Therapieerfolg kann sich möglicherweise aber erst nach acht oder mehr Wochen einstellen und nicht zum Zeitpunkt des im Prüfprotokoll definierten Prüfendes, das gewöhnlich mit 4–6 Wochen angesetzt wird. Die heute in den meisten Fällen verwendeten Prüfprotokolle scheinen wenig geeignet, unterschiedliche Wirkprofile erkennbar zu machen. Die große Ähnlichkeit der klinischen Wirkprofile verschiedener Antidepressiva könnte darauf zurückzuführen sein, dass die heutige Prüfmethodik die o. g. Krankheitsmerkmale nicht berücksichtigt. Auch andere substanzspezifische Eigenschaften, die klinisch wichtig sein könnten, drohen durch die heute übliche Prüfmethodik nivelliert zu werden.

Eine andere Ursache für die große Ähnlichkeit der gestern und heute entwickelten Antidepressiva mag auf deren **Pharmakologie** zurückzuführen sein. Nachdem Mitte der 1950-er Jahre die Schweizer Psychiater Roland Kuhn und Jules Angst in ersten klinischen Studien die antidepressive Wirkung von Imipramin entdeckten und später in pharmakologischen Labors gezeigt wurde, dass diese Substanz in die Neurotransmission der biogenen Amine – v. a. von Noradrenalin und Serotonin – eingreift, war die **Monoaminhypothese der Depression** geboren. Bis zum heutigen Tag sind nahezu alle im Handel befindlichen Antidepressiva auf Mechanismen ausgerichtet, deren Ziel es ist, die Neurotransmission durch biogene Amine zu verstärken.

Innerhalb der in den verschiedenen Prüfprotokollen zur Validierung neuer Antidepressiva dokumentierten Beobachtungszeiträume sind die Mittelwerte der Schweregradverläufe nahezu identisch, obwohl sich bei differenzierter Betrachtung der pharmakologischen Eigenschaften der Antidepressiva sehr wesentliche Unterschiede ergeben könnten.

Das konnte in einer kleineren Doppelblindstudie gezeigt werden, die den Serotoninwiederaufnahmehemmer Paroxetin mit einer der wenigen Substanzen verglich, die von dem verbreiteten Mechanismus der Wiederaufnahmehemmung abweichen. In diesem Fall wurde **Tianeptin**, eine die Wiederaufnahme von Serotonin stimulierende Substanz (Nickel et al. 2003), geprüft. Dabei fand sich über den gesamten Beobachtungszeitraum von fünf Wochen hinweg kein Unterschied in den Punktwerten auf der HAM-D-Skala.

Möglicherweise stellt also der durch die Antidepressiva angestoßene neurobiologische Mechanismus, den wir im Kontext der Monoaminhypothese diskutieren, nur einen **unspezifischen** Auslöser eines komplexen neurobiologischen Geschehens dar, das in der Mehrzahl der klinischen Fälle zur weitgehenden Besserung depressiver Symptomatik führt. Die **lange Wirklatenz** kann als ein Indiz für diese Hypothese angesehen werden. Während die Wiederaufnahmehemmung bereits nach kurzer Zeit erfolgt, tritt die klinische Wirkung oft erst nach Wochen und Monaten ein.

Suche nach neuen Wirkmechanismen und personalisierte Medizin

Soll in der Zukunft eine ähnlich große Innovation für die Depressionsbehandlung gelingen wie in den 1950-er Jahren, dann wird es nötig sein, nach neuen Wirkmechanis-

men zu suchen und neue Prüfmethoden zu entwickeln. Wie im Folgenden dargelegt, können derartige neue Wirkmechanismen sowohl durch solche Hypothesen gesteuert sein, die sich aus pathophysiologischen Erkenntnissen ableiten, oder durch einen systematischen hypothesenfreien Ansatz erarbeitet werden. Die Prüfmethodik wird sich an die Erfordernisse der neuen Wirkmechanismen anpassen. Dies muss bei den verwendeten Tierexperimenten ebenso wie bei der klinischen Validierung bedacht werden.

Nicht jeder depressiven Episode liegt immer der gleiche neurobiologische Mechanismus zugrunde. Dies trifft nicht nur für unterschiedliche Patienten zu, auch bei ein und demselben Patienten muss nicht bei jeder Erkrankungsepisode die gleiche pathologische Grundlage vorliegen. Das können wir allein schon daraus ableiten, dass nicht jede Erkrankungsepisode eines Patienten gleich lange dauert und unter den gleichen Medikamenten wie bei der letzten Erkrankungsepisode wieder abklingt.

Zunächst wird die **durch Hypothesen geleitete Antidepressivaforschung** eine Vielzahl neuer Substanzen hervorbringen, die sich am »pathophysiologischen Modell« orientieren. Dieses Modell stützt sich auf das in den letzten Jahren in engem Dialog zwischen klinischer und Grundlagenforschung generierte Wissen über die Kausalfaktoren der Depression.

Zugleich wird aber vermehrt das **systematische, hypothesenfreie Modell** als Grundlage für die Antidepressivaentdeckung herangezogen. Hierunter ist die Entdeckung von neuen Substanzen zu verstehen, die auf Zielstrukturen (zellmembranständige Rezeptoren, aber auch intrazelluläre Proteine, die eine Schlüsselrolle in der Signalweiterleitung einnehmen) gerichtet sind, deren Funktion aufgrund genetischer Variationen verändert ist. Solche genetischen Abweichungen werden heute durch genomweite Assoziationsstudien identifiziert. Dieser **genomische Ansatz** wird durch die **Proteinanalytik** ergänzt, da die genetische Variation einzelner Gene nur ein unvollständiges Bild über die Veränderung derjenigen Proteine liefert, die schließlich die wichtigsten Strukturen bei der Genese und Therapie der Depression, aber auch aller anderen Erkrankungen darstellen.

Die hier skizzierten Zukunftswege werden eine immer spezifischer auf die Kausalfaktoren des **einzelnen** Menschen ausgerichtete Therapie hervorbringen. Diese Wege erfordern aber auch eine immer spezifischere Kenntnis der individuellen Pathophysiologie der Erkrankung des einzelnen Patienten. Hierbei werden **Biomarker** von großem Nutzen sein, und diese werden zunehmend zur Abschätzung der Haupt- und Nebenwirkung bei der Entwicklung von Antidepressiva herangezogen.

Unter Biomarker versteht man hier einen oder mehrere Laborwerte jenseits der Nukleotidsequenz auf dem Genom, aber noch vor dem gewünschten klinischen Endpunkt. Der Biomarker soll zu einem frühen Zeitpunkt anzeigen, ob eine therapeutische Intervention zu einem positiven klinischen Ergebnis oder zu einer unerwünschten Nebenwirkung führt, und zwar in einem Stadium der Erkrankung, bei dem dies aus der Symptomänderung beim Patienten selbst noch nicht erkennbar ist. Hierdurch können Patienten, die sich z. B. aufgrund ihrer Diagnose oder des Punktwerts auf einer Schweregradskala von anderen nicht unterscheiden, bezüglich der Aussicht, auf ein bestimmtes Medikament gut oder schlecht anzusprechen, differenziert werden.

Diese Abkehr vom derzeitigen »Wunschantidepressivum«, das bei jedem Patienten gemäß *one size fits all* angewandt werden kann, hin zu einem für den individuellen Patienten **maßgeschneiderten** Medikament, erfordert einen Paradigmenwechsel, auf den sich beide, akademische und industrielle Forscher, rasch einstellen sollten. Die beiden eingeschlagenen Strategiewege – hypothesengeleitete und systematische Forschung – werden im Folgenden anhand einiger ausgewählter, besonders viel versprechender Beispiele erläutert.

8.2 Hypothesengeleitete Forschung

8.2.1 Stresshormonsystem

Der Zusammenhang zwischen Stresshormonen und psychischem Befinden wurde erstmals von dem Schweizer Psychiater Manfred Bleuler systematisch an Patienten mit Morbus Addison (Unterfunktion der Nebennierenrinde verbunden mit sehr niedriger Kortisolsekretion) und Morbus Cushing (autonomes Adenom des Hypophysenvorderlappens verbunden mit stark erhöhter Sekretion von Kortikotropin und Kortisol) in den 1950-er Jahren erforscht. Später wurde anhand einer Vielzahl neuroendokrinologischer Untersuchungen bei Patienten mit Depression nachgewiesen, dass bei ihnen die basale Sekretion von Kortikotropin und Kortisol erhöht ist.

Da sich auch in Funktionstests wie dem **Dexamethason-Suppressionstest** viele Hinweise für die gestörte Regulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (**HPA-System**) fanden, stellte sich die Frage, ob diese neuroendokrinen Veränderungen Folge des depressionsverursachenden Mechanismus sind oder kausal mit der Depressionsgenese in Zusammenhang stehen (de Kloet et al. 2005).

CRH1-Rezeptorantagonisten

Durch klinische Untersuchungen und Experimente an Tiermodellen, v. a. transgenen Mäusen, konnte gezeigt werden, dass die beiden im zentralen Nervensystem (ZNS) synthetisierten und sezernierten Neuropeptide, Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin, Verhaltensänderungen hervorrufen, die den Symptomen der Depression beim Menschen ähneln (Landgraf

2006; Müller u. Holsboer 2006). In den letzten zehn Jahren hat dabei v. a. dem **CRH** besonderes Interesse gegolten, da gezeigt wurde, dass Patienten mit Depression in der Zerebrospinalflüssigkeit erhöhte CRH-Konzentrationen aufweisen, die nach erfolgreicher Antidepressivatherapie wieder abnehmen. Analog fanden sich bei Mäusen, die CRH im Gehirn überexprimierten, depressions- und angstähnliches Verhalten (▣ Abb. 8.1).

Durch molekularpharmakologische Studien wurde gezeigt, dass diese Verhaltensänderungen durch einen bestimmten Rezeptortyp, den **CRH1-Rezeptor**, vermittelt werden (Holsboer 1999). Nachdem in einer Mausmutante, in deren Gehirn dieser Rezeptor gentechnisch ausgeschaltet wurde, stark vermindertes depressions- und angstähnliches Verhalten gefunden wurde, lag es nahe, ein Medikament zur Behandlung der Depression zu entwickeln, das gezielt diesen Rezeptor blockiert (Müller et al. 2003).

8

Mittlerweile haben nahezu alle großen Pharmaunternehmen Programme zur Entwicklung von **CRH-Rezeptorantagonisten als Antidepressiva und Anxiolytika** initiiert. Allerdings werden bei Verwendung einer bestimmten Grundstruktur immer wieder Nebenwirkungen dieser Substanzklasse gefunden, die auf eine Zellschädigung in verschiedenen Geweben, v. a. der Leber, hinweisen. Mit der Bindung an den CRH1-Rezeptor hatten diese Effekte aber nichts zu tun, weil nur solche Gewebe betroffen waren, die keine CRH1-Rezeptoren aufweisen.

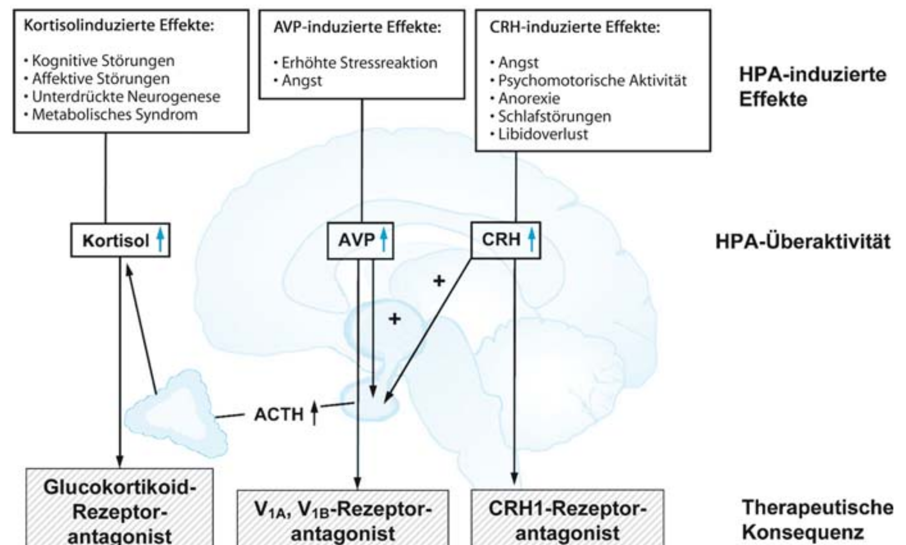
Die einzige bisher veröffentlichte Studie, die einen CRH1-Rezeptorantagonisten an Patienten mit Depression erprobte, war eine offene, so genannte Proof-of-concept-Studie, bei der zwei verschiedene Dosierungen dieser Substanz verglichen wurden. Hieraus konnte geschlossen werden, dass von CRH1-Rezeptorantagonisten eine antidepressive Wirkung zu erwarten ist (Zobel et al. 2000). Bei sehr hohen Konzentrationen, die weit höher waren, als dies für die vollständige Besetzung aller zentralen CRH1-Rezeptoren nötig ist, fanden sich mit dieser Substanz (R121919) Hinweise auf Leberschädigung, sodass diese nicht mehr weiterentwickelt wurde.

Vor kurzem wurde von einem weiteren CRH1-Rezeptorantagonisten (NBI-34041) berichtet, er würde bei Menschen die Stimulation von Kortikotropin und Kortisol als Reaktion auf eine psychosoziale Stressbelastung vermindern, ohne die basale Sekretion dieser Hormone zu unterdrücken. Dies ist deshalb möglich, weil die Anzahl der CRH1-Rezeptoren am Hypophysenvorderlappen wesentlich größer ist als im gesamten ZNS. Daher bleiben bei einer Dosierung, die zu einer weitgehenden Besetzung der CRH-Rezeptoren im ZNS führt, an der Hypophyse noch genügend Rezeptoren, um dem Organismus seine Stressreagibilität zu erhalten (Ising et al. 2007b).

Dementsprechend lag bei Patienten mit Depression und den Probanden, die sich einem psychosozialen Stressor unterzogen, die Hormonantwort auf eine exogen zugeführte CRH-Stimulation im normalen Bereich. Diese Beobachtung war wichtig, um ausschließen zu können, dass Patienten unter CRH1-Rezeptorantagonistentherapie bei Belastungssituationen, wie z. B. einer Infektion, nicht mehr adäquat Kortisol freisetzen können, das zur Adaptation an die Erkrankung unbedingt benötigt wird.

Box

Aus den bisherigen Untersuchungen mit CRH1-Rezeptorantagonisten kann man schließen, dass diese Medikamente geeignet sind, die depressiogenen und anxiogenen Infekte von CRH abzumildern, v. a. unter emotionalen Belastungssituationen. Es ist derzeit nicht genau vorauszusagen, wann der erste CRH1-Rezeptorantagonist als Medikament zugelassen wird. Dass dieses pharmakologische Prinzip von der pharmazeutischen Industrie in Zukunft genutzt werden wird, ist aber äußerst wahrscheinlich.



▣ **Abb. 8.1.** Im zentralen Nervensystem von Versuchstieren rufen die Stresshormone Kortikotropin-Releasing-Hormon (*CRH*), Vasopressin (*AVP*) und Kortisol Effekte hervor, die auf deren Beteiligung an der Genese von Angst und Depression schließen lassen. Durch Blockade von Glucokortikoid-, CRH1- und Vasopressinrezeptoren (V_{1A} und V_{1B}) werden diese Effekte pharmakologisch unterdrückt; *ACTH* adrenokortikotropes Hormon

Vasopressinrezeptorantagonisten

Weniger klar ist die Situation bei Substanzen, die als Antagonisten an Vasopressinrezeptoren (V_{1A}, V_{1B}, V_2) wirken. Hier liegen bislang nur tierexperimentelle Daten vor, die aber alle darauf hindeuten, dass die Blockade der Vasopressinrezeptoren therapeutisches Potenzial besitzt. Vor allem von der Substanz SSR149415 wurde berichtet, dass sie spezifisch **V_{1B}-Rezeptoren** blockiert und im Tiermodell anxiolytische und antidepressivaähnliche Wirkung zeigt (Griebel et al. 2002). Bei Menschen mit Depression wurde aufgrund neuroendokrinologischer und neuroanatomischer Befunde vermutet, dass die **Hypersekretion von Vasopressin** neben der von CRH ein pathophysiologischer Faktor für die Entstehung der Depression sei. Analog ist auch in Ratten, die auf das Symptom »erhöhte Ängstlichkeit« hin selektiv gezüchtet wurden, im Hypothalamus Vasopressin erhöht. Diese Hypersekretion wird durch Antidepressiva parallel zur entsprechenden Verhaltensänderung wieder normalisiert (Keck et al. 2003). Sowohl human- als auch tierexperimentellen Untersuchungen zufolge könnte die Blockade von V_{1B}-Rezeptoren im ZNS ein viel versprechender Wirkmechanismus zur Behandlung affektiver Erkrankungen sein.

Kortikosteroidrezeptor-Hypothese der Depression

Beide Neuropeptide, CRH und Vasopressin, aktivieren die HPA-Achse und werden auf dem Weg der negativen Rückkopplung durch Kortisol (Kortikosteron in Maus und Ratte) unterdrückt. Als Ursache der bei Patienten mit Depression erhöhten Synthese und Freisetzung dieser Neuropeptide wird eine **Funktionsstörung der beiden Kortikosteroidrezeptoren**, dem Glucokortikoid- (GR) und dem Mineralokortikoidrezeptor (MR), postuliert. Die Kortikosteroidrezeptor-Hypothese der Depression besagt, dass das Wechselspiel von GR und MR innerhalb zentraler Nervenzellen bei diesen Patienten gestört ist, wodurch es zur bekannten Regulationsveränderung der HPA-Achse kommt (Holsboer 2000).

Die erste Veränderung, die am Tiermodell unter Einwirkung von Antidepressiva beobachtet werden kann, ist eine **Zunahme der MR-Dichte** (Reul et al. 1993). Durch diese Vermehrung von MR wird der Schwellenwert für die Aktivierung des CRH1-Rezeptors durch CRH in Richtung einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber einer Stresssituation verschoben (Gesing et al. 2001). In der Folge sinken die Konzentrationen von CRH und Vasopressin im ZNS und von Kortikotropin und Kortisol im Blut. In der Folge nimmt auch die Anzahl von GR zu.

Das sich neu einstellende Gleichgewicht von GR und MR hat eine Vielzahl unterschiedlicher Funktionen auf die Genexpression – so werden verschiedene Cytokine, aber auch das Neurotrophin BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) unterdrückt – was sich u. a. auch auf zellbiologische (Neurogenese, ▶ 8.2.3) und kognitive Funktionen (Gedächtnisspeicherung) auswirkt.

MR- und GR-Antagonisten

Die Hypothese, wonach die Depressionstherapie durch Funktionsänderung der Kortikosteroidrezeptoren beeinflusst wird, stützen klinische Untersuchungen mit den entsprechenden Antagonisten: Kombiniert man eine Antidepressivatherapie mit dem MR-Antagonisten **Spironolacton**, verschlechtert sich das Behandlungsergebnis (Holsboer 1999). Wenn bei Patienten mit psychotischer Depression die Kombination eines Antidepressivums mit dem GR-Antagonisten **Mifepriston** gegeben wird, hat dies v. a. auf die psychotischen Symptome günstigen Einfluss (DeBattista et al. 2006). Derzeit bemüht man sich, Substanzen zu entwickeln, die selektiver als Mifepriston, das auch den Progesteronrezeptor blockiert, am GR angreifen. Alternativ kann die Kortisolwirkung auch durch Synthesehemmer wie **Metyrapon** abgeschwächt werden (Jahn et al. 2004).

Chaperone

Einen anderen Weg stellt die pharmakologische Beeinflussung von Proteinen dar, die im Zellinneren mit dem GR wechselwirken, indem sie seine dreidimensionale Faltung und damit seine Affinität zum Liganden Kortisol beeinflussen. Zu diesen Molekülen zählen die so genannten Chaperone. Ein Beispiel hierfür fand sich in einer pharmakogenetischen Studie (Binder et al. 2004). Diejenigen Patienten, die besonders gut auf Antidepressiva ansprachen, hatten eine **Mutation im FKBP5-Gen** (*FK506 binding protein 5*), wodurch offenbar die Funktion dieses Chaperons beeinflusst wird. Dabei war die Assoziation zwischen Genvariante und Therapieansprechen von der Art des Antidepressivums unabhängig, was die Unspezifität dieser Medikamente unterstreicht.

Man versucht nun durch kleine chemische Moleküle, die in das Innere der Nervenzellen eindringen können, bei denjenigen Patienten, die diese Mutation nicht besitzen, die **Chaperon-Eigenschaften** der Träger dieses speziellen Polymorphismus zu **simulieren.** Ob sich dies realisieren lässt und ob aus diesen Molekülen jemals Medikamente werden, die als Komedikation die Wirkung vorhandener Antidepressiva optimieren können, ist derzeit nicht abzuschätzen.

Box

Sicher ist, dass die Antidepressivaentwicklung in Zukunft verstärkt auf Zielstrukturen des HPA-Systems gerichtet sein wird. Ob dies zu eigenständigen Medikamentenklassen oder zur Wirkungsverstärkung bestehender Pharmaka führt, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorherzusehen.

8.2.2 Neuropeptide

In den vergangenen 25 Jahren ist deutlich geworden, dass neben den biogenen Aminen und Aminosäuren die Neuropeptide eine wesentliche Rolle in der Weiterleitung von Signalen zwischen Nervenzellen spielen. Dabei ist von besonderem Interesse, dass Neuropeptide – im Gegensatz zu Neurotransmittern aus der Gruppe der biogenen Amine oder der Aminosäuren – erst bei erhöhter neuronaler Aktivität freigesetzt werden (Abb. 8.2). Wie im Abschnitt über die Stresshormone (▶ 8.2.1) am Beispiel von Vasopressin und CRH dargestellt, wird in Zukunft vermehrt versucht werden, entweder durch so genannte **Peptidomimetika**, also Moleküle, die als Liganden die Wirkung von Neuropeptiden am Rezeptor simulieren, oder durch **kleine nichtpeptiderge Moleküle**, die mit hoher Affinität selektiv Neuropeptidrezeptoren blockieren (z. B. CRH1-Rezeptorantagonisten), therapeutisch in zentrale Regelkreise einzugreifen.

Neuropeptide sind hydrophile Substanzen, daher besitzen sie nur eine geringe Fähigkeit, Zellmembranen zu passieren, wodurch ihre therapeutische Einsetzbarkeit begrenzt wird. Dies trifft im besonderen Maße für die Blut-Hirn-Schranke zu. Dennoch scheinen Neuropeptide, die sich im Blutkreislauf befinden, in der Lage zu sein, zentrale Effekte auszulösen. Während des Schlafs durchgeführte elektroenzephalographische Studien (sog. Schlaf-EEG) haben gezeigt, dass auch peripher applizierte Neuropeptide sehr differenzierte Effekte auf die Hirnstromtätigkeit ausüben können. So wird durch i.v.-Injektion von CRH der Tiefschlaf des Menschen unterdrückt, während die Gabe von GHRH (Wachstumshormon-Releasing-Hormon) die Tiefschlafaktivität steigert (Steiger 2003). Solche unterschiedlichen Wirkungen, ausgelöst durch **periphere Applikation**, wurden bereits für zahlreiche Neuropeptide beschrieben.

8

Box

Es wird eine wichtige Zukunftsaufgabe sein herauszufinden, wie die peripher applizierten Neuropeptide ihre spezifischen Signale in das Hirnparenchym weiterleiten. Möglicherweise existieren an der Blut-Hirn-Schranke spezifische Rezeptoren, die intrazerebrale Signalketten aktivieren.

Als eine alternative Strategie, Neuropeptide aus der Peripherie in das Gehirn einzubringen, wird die Verwendung von **zellpenetrierenden Peptiden** (CPP) diskutiert, die aufgrund ihrer besonderen chemischen Struktur die Blut-Hirn-Schranke passieren können (Temsamani u. Vidal 2004). Die Idee ist hierbei, das als zentralwirksames Pharmakon gewünschte hydrophile Peptid als »Fracht« mit einem CPP als »Transporteur« zu verknüpfen. Erste Hinweise dafür, dass diese Strategie realisierbar ist, wurden bei der Verwendung eines neuropeptidergen Enkephalinanalogons als Analgetikum gezeigt. Gibt man das Neuropeptid unmodifiziert, wirkt es nicht schmerzlindernd, wird es dagegen an einen CPP-Vektor, das von dem antimikrobiellen Protegrin abgeleitete SynB, geknüpft, kann tierexperimentell die analgetische Wirkung des Enkephalins nachgewiesen werden. Ob sich dieses Konzept in Zukunft für die Medikamentenentwicklung durchsetzen wird, ist noch völlig offen.

An einigen Beispielen wird nachfolgend beschrieben, dass solche zentralen Effekte unterschiedlicher Neuropeptide durchaus viel versprechend sind. Daher lohnt es sich, die verschiedenen Hürden, wie die erwähnte Zellpenetration, zu überwinden und die Entwicklung oraler Darreichungsformen voranzutreiben.

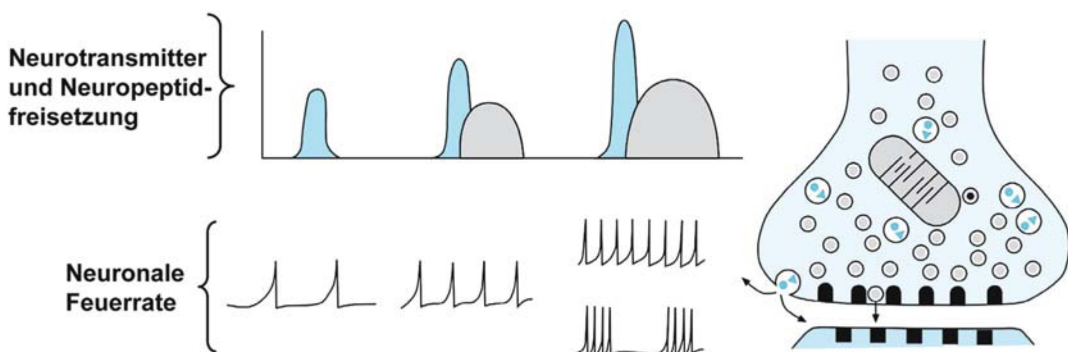


Abb. 8.2. Neurotransmitter (*grau*) wie biogene Amine (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) oder Aminosäuren (γ-Aminobuttersäure, Glutamat) werden bereits unter Normalbedingungen ausgeschüttet. Im Gegensatz dazu werden Neuropeptide (*blau*) erst bei erhöhter Feuerrate der Nervenzellen, z. B. bei der Stressexposition, Infektionserkrankungen etc., freigesetzt. Daher ist bei Anwendung eines Neuropeptidrezeptorantagonisten unter physiologischen Bedingungen mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen als bei einem Neurotransmitter-wiederaufnahmehemmer

Galanin

Galanin ist aus 29–30 Aminosäuren aufgebaut und findet sich sowohl im zentralen und peripheren Nervensystem als auch im Gastrointestinaltrakt. Dort vermittelt Galanin seine Effekte über drei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Gal_1R, Gal_2R und Gal_3R (Lu et al. 2005a). Hinweise auf eine mögliche Rolle bei der Genese affektiver Störungen fanden sich in Studien, die bei Ratten Galanin zentral applizierten und einen **anxiolytischen Effekt** beobachten konnten. Diese Ergebnisse standen mit den ersten humanexperimentellen Beobachtungen in Einklang, die ebenfalls eine akute Verbesserung der depressiven Symptomatik wie auch die Normalisierung einiger depressionstypischer Schlaf-EEG-Parameter unter Galanin berichteten (Murck et al. 2004). Den engen Bezug von Galanin zu antidepressiven Wirkmechanismen belegt auch die Aktivierung von Galanin durch Antidepressiva in den dorsalen Raphekernen (Lu et al. 2005b). Es ist daraus geschlossen worden, dass die Galaninstimulation an der Antidepressivawirkung beteiligt sei.

Aus Untersuchungen mit Antagonisten an den drei bekannten Galaninrezeptoren geht hervor, dass durch längere Antidepressivabehandlung eine Verlagerung der Galaninneurotransmission von Gal_3- zu Gal_1- und Gal_2-Rezeptoren erfolgt. Hieraus ergibt sich die Konsequenz, eine Substanz zu entwickeln, die Gal_3-Rezeptoren blockiert und gleichzeitig die Gal_1- und Gal_2-Rezeptoren stimuliert. Tatsächlich existieren bereits einige **Gal_3-Rezeptorantagonisten** (z. B. SNAP 37889 und SNAP 398299), die ein viel versprechendes pharmakologisches Profil besitzen (Swanson et al. 2005).

Es existieren auch einige **Galaninagonisten**, z. B. Galnon, eine systemisch wirksame nichtpeptiderge Substanz, die in prädiktiven Tests eine den Antidepressiva ähnliche Wirkung zeigte. Wie solche Suchstrategien in Zukunft aussehen werden, ist bei der **Synthese von Galmic** demonstriert worden. Hierbei wurden diejenigen Strukturanteile (Pharmakophor) von Galanin und Galnon, die für die rezeptorvermittelte Wirkung dieser Neuropeptide verantwortlich sind, identifiziert. Anschließend wurde mit den Verfahren der kombinatorischen Chemie eine spezifische **Substanzbibliothek** aufgebaut; dies mit dem Ziel, unter Berücksichtigung des Phamakophors Moleküle zu generieren, die nichtpeptiderg, systemisch anwendbar und die Blut-Hirn-Schranke durchdringend sind. Diese Bibliothek wurde anschließend in einem speziell hierfür entwickelten Assay dahingehend durchsucht, ob sie Substanzen enthält, die mit hoher Affinität an Galaninrezeptoren binden und die nachgeschalteten Signalketten aktivieren. Auf diese Art und Weise wurde ein hochpotenter Gal_2-Rezeptoragonist, Galmic, gefunden (Ceide et al. 2004).

Substanz P

Besonders große Erwartungen wurden an die Entwicklung von Antagonisten des Neurokinin 1-Rezeptors (NK1) geknüpft, dessen natürlicher Ligand die Substanz P ist. Ursache hierfür war eine doppelblinde, plazebokontrollierte Studie, die festgestellt hatte, dass der **NK1-Rezeptorantagonist Aprepitant** nach einer sechswöchigen Behandlung gegenüber Plazebo besser und der antidepressiven Vergleichssubstanz Paroxetin, einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), ebenbürtig war (Kramer et al. 1998).

Dieser überraschend positive klinische Befund war aufgrund der bis dahin bekannten Ergebnisse der präklinischen Forschung nicht unbedingt zu erwarten. Nachfolgende intensive Charakterisierung der neurobiologischen Effekte der aus elf Aminosäuren aufgebauten Substanz P wiesen darauf hin, dass dieses Neuropeptid die CRH1-Rezeptorsynthese stimuliert und dass die Applikation eines NK1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant) in die mediale Amygdala **stressinduziertes angstähnliches Verhalten unterdrückt.** Auch andere verhaltenspharmakologische Studien, einschließlich Untersuchungen an Mausmutanten, bei denen der NK1-Rezeptor gentechnisch inaktiviert wurde, wiesen darauf hin, dass er eine Zielstruktur für neuartige Antidepressiva sein könnte (Bilkei-Gorzo u. Zimmer 2005).

Allerdings erfüllten groß angelegte Studien mit Aprepitant, aber auch mit anderen NK1-Rezeptorantagonisten, diese Erwartung nicht. In fünf plazebokontrollierten Doppelblindstudien mit insgesamt 2500 Patienten mit Depression wurde Aprepitant mit Paroxetin und Plazebo verglichen, wobei sich kein Unterschied in der Wirksamkeit von Aprepitant gegenüber Plazebo fand, während Paroxetin klar überlegen war (Keller et al. 2006). Um eine mangelhafte NK1-Rezeptorbindung auszuschließen, wurde in einer Untergruppe anhand von Studien mit Positronenemissionstomographie (PET) nachgewiesen, dass für den gesamten Bereich der in der Peripherie gemessenen Plasmakonzentrationen von Aprepitant die NK1-Rezeptorbindung im ZNS vollständig war.

Box

Aus den beschriebenen Studien mit Aprepitant muss für die Zukunft die Lehre gezogen werden, dass zwischen den Vorhersagen aus der tierexperimentellen Forschung und der Realität ausreichend großer klinischer Studien durchaus große Diskrepanzen bestehen können. Die frühe Validierung neuer Mechanismen in der Klinik bleibt unabdingbar. Die Erfahrungen mit Aprepitant deuten aber möglicherweise auch darauf hin, dass immer spezifischere Therapiewege nicht mit den gleichen Methoden validiert werden dürfen, wie sie zur Entwicklung jener unspezifischer Antidepressiva herangezogen werden, die wir heute noch verwenden.

Melaninkonzentrierendes Hormon 1

Dieses zyklische Neuropeptid (MCH1) besteht aus 19 Aminosäuren und wird im lateralen Hypothalamus synthetisiert. Es wurde in Zusammenhang gebracht mit der Regulation verschiedener physiologischer Prozesse wie

- Nahrungsaufnahme,
- Schlaf-Wach-Verhalten,
- Reproduktion,
- Gedächtnis,
- Angst.

Da MCH1-überexprimierende Mäuse übergewichtig und insulinresistent sind, während diejenigen Mutanten, in denen das MCH1-Gen ausgeschaltet wurde, trotz erhöhter Nahrungsaufnahme schlank blieben, galt das Hauptinteresse am MCH-System der möglichen Entwicklung eines Medikaments gegen Adipositas und das metabolische Syndrom. Neuere Untersuchungen stützen jedoch die Hypothese (Shimazaki et al. 2006), dass **MCH-Rezeptorantagonisten** auch **antidepressive Wirkung** haben könnten.

8

Die Substanz SNAP7941 bindet im Vergleich zum MCH_2-Rezeptor mit 1000-fach höherer Selektivität am MCH_1-Rezeptor. Das Präparat zeigte nicht nur positive Effekte in Untersuchungsverfahren, die Nahrungsaufnahme und Körpergewicht analysierten, sondern auch einige antidepressivaähnliche Eigenschaften (Borowsky et al. 2002).

Bedenkt man, dass bei Patienten mit Depression häufig ein metabolisches Syndrom auftritt und dass die Depression gerade auch deswegen ein hoher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, wäre eine Substanz, die beide Störungen, **Depression und Adipositas** bzw. das metabolische Syndrom günstig beeinflusst, eine besonders erfolgreiche Entwicklung. Interessanterweise ist die antidepressivaähnliche Wirkung von MCH-Rezeptorantagonisten unabhängig von der hippokampalen Neurogenese (▶ 8.2.3) (Roy et al. 2007; David et al. 2007).

Neuropeptid Y

Das aus 36 Aminosäuren aufgebaute Neuropeptid Y (NPY) wird in vielen Hirnarealen gemeinsam mit Noradrenalin exprimiert. Einige Untersuchungsansätze weisen auf eine **verminderte Aktivität** der NPY-vermittelten Neurotransmission **bei Depression** hin (Redrobe et al. 2002). Tierexperimenten zufolge wird NPY unter Stressbedingungen vermehrt sezerniert und hierdurch die Verhaltensadaptation erleichtert. Es existieren etwa fünf NPY-Rezeptoren, von denen Y_1-, Y_2- und Y_5-Rezeptoren die Effekte von NPY im ZNS vermitteln.

Wird in den Mandelkernen, einer für die Angstreaktion besonders wichtigen neuroanatomischen Struktur, der Y_1- oder Y_5-Rezeptor stimuliert, finden sich anxiolytikaähnliche Effekte (Heilig et al. 1993). Bei Stimulation der Y_1-Rezeptoren fand sich ein antidepressivaähnliches Wirkprofil. In Einklang mit diesem Befund steht die Beobachtung, dass Mausmutanten, die kein funktionales NPY besaßen, in den entsprechenden Tests vermindertes angstähnliches Verhalten zeigten (Palmiter et al. 1998). Dementsprechend sind Ratten, die im limbischen System NPY überexprimieren, gegenüber einer Stresssituation wesentlich widerstandsfähiger. Es wird vermutet, dass dies auf eine potenzierende Wirkung von NPY auf die von GABA vermittelte Neurotransmission in Kombination mit unterdrückter Freisetzung von Glutamat zurückzuführen ist (Vezzani et al. 1999).

Erkenntnisse aus der Neuropeptidforschung für die Antidepressivaentwicklung

Aus den o. g. Beispielen wird deutlich, dass aus der präklinischen Erforschung neuropeptiderger Systeme einige Erfolg versprechende Zielstrukturen für die künftige Antidepressivaentwicklung hervorgebracht wurden. Wie das Beispiel der NK1-Rezeptorantagonisten aber gezeigt hat, sind die für die antidepressivaähnliche Wirkung prädiktiven Screening-Verfahren nicht ohne weiteres auf neuropeptiderg wirkende Medikamente anwendbar. Es ist nicht auszuschließen, dass die heute gebräuchlichen antidepressivavalidierten **prädiktiven Testmodelle** nur für die Entdeckung solcher potenzieller Antidepressiva geeignet sind, die auf die Neurotransmission biogener Amine einwirken.

Die Entwicklung neuer, besser **die Kausalgenese abbildender verhaltensbiologischer Paradigmen** ist daher eine besonders wichtige Zukunftsaufgabe, die gelöst sein muss, wenn es gilt, Antidepressiva zu entdecken, die einem völlig neuartigen Mechanismus folgen. Dies wird gerade bei den CRH1-Rezeptorantagonisten deutlich. Wird CRH im Mäusehirn durch eine gentechnologische Intervention überexprimiert, zeigen die Tiere im Forced-swim-Test dasjenige Verhalten, das man bei Gabe etwa eines SSRI erwartet, nämlich eine verkürzte Phase der Immobilität. Bei Gabe eines CRH1-Rezeptorantagonisten wird diese »Überaktivität« unterdrückt. Das Verhalten im Forced-swim-Test ist also den von gebräuchlichen Antidepressiva ausgelösten Effekten entgegengesetzt.

Eine weitere wichtige Erkenntnis aus der Neuropeptidforschung wird in der Zukunft verstärkt für die Antidepressivaentdeckung genutzt werden: Am Beispiel des CRH1-Rezeptors ist gezeigt worden, dass Neuropeptidrezeptoren **hirnarealspezifisch unterschiedliche Signalketten** aktivieren. Durch pharmakologische Beeinflussung von intrazellulären Komponenten der Signalkette sollte es zumindest theoretisch möglich sein, die Wirkung von CRH am CRH1-Rezeptor vorwiegend in der gewünschten Hirnregion zu unterdrücken (Refojo et al. 2005). Im Prinzip kann diese Strategie auch bei anderen neuropeptidergen Signalketten angewandt werden.

8.2.3 Neurogenese

Hippokampusvolumen

Der **Hippokampus** weist neuroradiologischen Untersuchungen zufolge bei Patienten mit Depression ein **geringeres Volumen** auf als bei vergleichbaren Kontrollpersonen (Sheline 2000). Dies wurde v. a. mit erhöhter Stresshormonsekretion in Verbindung gebracht. Wegen der stressbedingten Erhöhung von Kortisol nimmt im Hippokampus die Konzentration von BDNF, einem durch Kortisol regulierten neurotrophen Faktor, ab (Mirescu et al. 2006). Durch Antidepressiva wird dieser Mechanismus wieder rückgängig gemacht (Malberg et al. 2000).

Gesetzt den Fall, diese Effekte stünden in kausalem Zusammenhang, dann würde dies bedeuten, dass bei Patienten mit **Depression** die **hippokampale Neurogenese vermindert** ist, sich durch Antidepressiva wieder normalisiert und hierdurch die Verbesserung der depressiven Symptomatik bewirkt würde. Diese tierexperimentell gestützte Hypothese ist ansprechend, postuliert sie doch die Entstehung funktionstüchtiger Nervenzellen aus neuronalen Vorläuferzellen im adulten Gehirn und stellt sich damit gegen das Dogma, wonach das Gehirn ein postmitotisches Organ sei (Kempermann et al. 2004; Santarelli et al. 2003). Bei aller Attraktivität bleiben hier aber einige Fragen offen, die geklärt werden müssen, bevor aus der Suche nach solchen Zielstrukturen, die zur Stimulation der Neurogenese führen, eine Entdeckerstrategie für neue Antidepressiva werden kann.

Zunächst ist festzuhalten, dass die Volumenänderung im Gehirn, wie sie bei Patienten mit Depression gefunden wird, nicht notwendigerweise auf neuronalen Zellverlust hinweist, sondern eher auf **dichtere Zellpackung und geringeren Wassergehalt** (Stockmeier et al. 2004). Auch fanden sich im adulten menschlichen Neokortex **keine Hinweise auf Neurogenese** (Bhardwaj et al. 2006).

Das Phänomen der Neurogenese scheint quantitativ sehr gering und auf einige wenige Hirnregionen, v. a. auf den Gyrus dentatus des Hippokampus, beschränkt zu sein. Die neuroradiologisch gemessenen Volumenschwankungen limbischer Strukturen sind mit Neurogenese alleine wohl nicht erklärbar. Bis jetzt ist auch unklar, ob die relativ wenigen neu gebildeten Nervenzellen in die existierenden neuronalen Schaltkreise funktional so integriert werden, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Neurogenese und klinischer Symptomatik hergestellt werden kann.

CREB

Da eine Reihe von Antidepressiva durch die Wiederaufnahmehemmung biogener Amine über spezifische postsynaptische Rezeptoren zunächst cAMP und dann die Proteinkinase A aktivieren, wird als Folge der Transkriptionsfaktor CREB (*cAMP response element binding protein*) phosphoryliert und damit reaktionsbereit. Diesem derart **aktivierten CREB** kommt in der Neurogenese-Hypothese eine wichtige Rolle zu, weil eines seiner Zielgene der vorher erwähnte BDNF ist, der v. a. im Hippokampus hochgradig exprimiert wird. Eine Reihe von Experimenten legt nahe, dass BDNF ein wichtiger indirekter Vermittler der antidepressiven Wirkung verschiedener Substanzen ist und dies möglicherweise auf dem Weg der **BDNF-induzierten Neurogenese** geschieht. Unklar ist hierbei, ob sich die vorwiegend an Nagetieren erhobenen Befunde ohne Einschränkung auch auf den Menschen übertragen lassen.

Auch die Rolle von CREB als Vermittler antidepressiver Effekte ist nicht gesichert. Zwar wird nicht nur in Ratten und Mäusen CREB durch Antidepressiva hochreguliert, auch bei Patienten fand sich post mortem in verschiedenen Gehirnregionen dann erhöhtes CREB, wenn sie Antidepressiva eingenommen hatten. Allerdings ergeben sich aus Tierexperimenten auch Hinweise, dass die hippokampale CREB-Aktivierung zwar eine antidepressivaähnliche Wirkung hat, der gleiche Effekt in anderen Hirnregionen aber auch nach CREB-Inaktivierung zu finden ist. Ferner erhöhen nicht alle Antidepressiva die CREB-Aktivität. Bei Mäusen, bei denen das CREB-Gen gentechnisch inaktiviert wurde, lösten Antidepressiva trotzdem die bekannten Verhaltenseffekte aus. Offenbar ist CREB kein unbedingt notwendiger Vermittler antidepressiver Wirkeffekte.

Box

Es muss beim heutigen Stand der Kenntnis festgehalten werden, dass einige antidepressive Medikamente CREB und die Neurogenese aktivieren, dass dies aber nicht notwendigerweise einen Mechanismus darstellt, durch den diese Substanzen klinisch wirksam werden (Blendy 2006).

Bewertung der Neurogenese-Hypothese

Da die Untersuchungen zur Neurogenese durch Antidepressiva von den neuroradiologischen Befunden zum Hippokampusvolumen ausgingen und hier die proapoptotischen Effekte der Stresshormone, v. a. Kortisol, als Bindeglied gelten, sind folgende Beobachtungen von Interesse: **Sowohl CRH1- als auch V_{1B}-Rezeptorantagonisten** (SSR 125543A und SSR 149415) **normalisieren die stressinduzierte Unterdrückung der Neurogenese** (Alonso et al. 2004). Ein weiterer Zusammenhang mit der Stresshormonregulation ergibt sich aus dem Kontext der Kortikosteroidrezeptor-Hypothese der Depression, bei der eine funktionale Störung der beiden Kortikosteroidrezeptoren, dem MR und dem GR, postuliert wird (Holsboer 2000). Beide Rezeptoren wirken komplementär bei der Adaptation an eine Stresssituation. Eine Störung ihres funktionalen Gleichgewichts, d. h. ein Defizit von MR-Funktion relativ zur GR-Funktion, erhöht das Erkran-

kungsrisiko. Wie oben erwähnt (► 8.2.1), bildet die Hochregulation von MR die erste unter Antidepressiva zu beobachtende Veränderung am HPA-System (Reul et al. 1993). Die Bindung von MR-Agonisten an ihren Rezeptor erhöht aber auch das Überleben von Nervenzellen unter Stressbedingungen und bei Hyperkortisolismus. Umgekehrt führt eine Blockade von GR mit GR-Antagonisten zur Reduktion der durch Stresshormone ausgelösten Unterdrückung der adulten Neurogenese im Hippokampus der Ratte (Mayer et al. 2006). Dies bestätigt die Vermutung, dass **Antidepressiva durch Wiederherstellen des GR-MR-Gleichgewichts auch die Neurogenese im Hippokampus fördern** (Crochemore et al. 2005).

Box

Bei der künftigen Entwicklung von Antidepressiva muss darauf geachtet werden, dass unter der Therapie mit einem neuen Antidepressivum die intrazellulären Signalketten aufeinander abgestimmt moduliert werden und proapoptotische Prozesse auf alle Fälle vermieden werden. Inwiefern die Neurogenese auch ein notwendiger Mechanismus zur Erzielung antidepressiver Wirkung ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden.

8

8.2.4 Intrazelluläre Signalketten

Phosphodiesterasehemmer

Auf die Möglichkeit, in die Signalkette von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren einzuwirken, wurde schon im Zusammenhang mit der hirnarealspezifischen Heterogenität der Signalweiterleitung durch CRH1-Rezeptoren hingewiesen (s. oben). Ein analoger Weg wird in Zukunft auch durch selektive Inhibition von **Phosphodiesterasesubtypen** angestrebt. Schon vor vielen Jahren wurde versucht, das Signal von Noradrenalin über β-Adrenozeptoren durch einen Phosphodiesterasehemmer zu verstärken. Die Phosphodiesterasen (PDE) katalysieren den Abbau von cAMP und cGMP. Dieses Wirkprinzip wurde vor langem von Rolipram, einem **PDE4-Inhibitor**, genutzt. Obwohl sich in einigen Studien deutliche Hinweise auf die antidepressive Wirkung von Rolipram fanden, konnte die Substanz wegen schwerer Nebenwirkungen (v. a. Schwindel und Erbrechen) nicht weiterentwickelt werden (Fleischhacker et al. 1992). PDE4-Inhibitoren aktivieren neben CREB auch BDNF, sodass auch hieraus auf eine mögliche antidepressive Wirkung geschlossen werden konnte (Fujimaki et al. 2000).

Da heute unterschiedliche PDE4-Subtypen bekannt sind, die nicht nur von unterschiedlichen Genen kodiert werden, sondern jeweils in mehreren unterschiedlichen Spleißformen existieren, wird nun versucht, diese Subtypen gezielt zu hemmen. Diese Strategie ist insofern Erfolg versprechend, als spezifische PDE4-Varianten in neuroanatomisch relevanten Hirnarealen differenziell exprimiert werden und damit auch Nebenwirkungen durch PDE4-Blockade in anderen Hirnregionen, z. B. dem Hirnstamm, vermieden werden könnten (O'Donnell u. Zhang 2004).

Glykogensynthase-Kinase 3β

Eine andere intrazelluläre Zielstruktur bildet die Glykogensynthase-Kinase 3β (GSK3β). Dieses in zwei Isoformen vorkommende Enzym inaktiviert die Glykogensynthase und ist damit ein Schlüsselenzym im Glykogenstoffwechsel. **GSK3β-Aktivierung** greift in die Regulation zahlreicher Transkriptionsfaktoren – darunter auch CREB – ein, dessen Funktion unterdrückt wird, weil die Phosphorylierung an einer anderen Stelle des CREB-Moleküls erfolgt, als dies für die Aktivierung nötig ist.

Ein weiterer, auch im Zusammenhang mit der Hypothese der antidepressivainduzierten Neurogenese wichtiger Befund ist die **GSK3β-induzierte Apoptose** (Eldar-Finkelman 2002). Bisherigen Untersuchungen zufolge werden Zellen durch Inhibition von GSK3β vor Prozessen geschützt, die zur Apoptose führen. Vor diesem Hintergrund ist von Interesse, dass in einem für Antidepressiva prädiktiven Tiermodell (Forced-swim-Test) die zentrale Applikation eines GSK3β-Inhibitors zu Verhaltensänderungen führte, die für Antidepressiva typisch sind (Kaidanovich-Beilin et al. 2004).

GSK3β ist bei Patienten mit **Alzheimer-Demenz** erhöht und wahrscheinlich in erheblichem Maß an der Phosphorylierung von Tau-Protein und der Produktion von Amyloid-β-Peptiden beteiligt (Phiel et al. 2003). Es ist denkbar, dass die gegenwärtig zur Behandlung dieser neurodegenerativen Erkrankung entwickelten GSK3β-Inhibitoren (z. B. AR-014418 und AR 025028) u. a. wegen der zu erwartenden Reduktion der CREB-Inhibierung und antiapoptotischen Wirkung auch antidepressive Effekte zeigen.

8.3 Hypothesenfreier Ansatz

Unser gegenwärtiges Wissen über die Mechanismen, die der Entstehung der Depression und ihrem Verlauf zugrunde liegen, reicht keineswegs aus, um auf eine systematische, von ätiologischen Hypothesen losgelöste Strategie zu verzichten. Einen möglichen Weg bietet hierzu das **Tiermodell**. Verwendet man eine Mauslinie, von der bekannt ist, dass sie unter Behandlung mit Antidepressiva eine deutlich messbare Verhaltensänderung zeigt, und misst man bei ihr in verschiedenen Hirnarealen die Aktivität aller bekannten Gene, dann lassen sich möglicherweise Zielstrukturen identifizieren, die Hinweise auf neue Wirkmechanismen liefern.

8.3.1 Mikroarray-Studien

Es wird dabei so vorgegangen, dass Mäusen über längere Zeit ein Antidepressivum appliziert wird und vor und nach Behandlung aus verschiedenen, aufgrund neuroanatomischer Studien für relevant gehaltenen Hirnregionen Gewebeproben entnommen werden. Hieraus wird die mRNA extrahiert und mithilfe eines Enzyms zunächst in DNA und zur Amplifikation in cRNA umgewandelt. Diese Mischung aller cRNA-Einzelstränge, die genspezifisch sind, wird auf einen Chip (**Mikroarray**), auf dem die komplementären DNA-Abschnitte aufgetragen sind, zur Reaktion gebracht. Da die aus Nervenzellen gewonnenen cRNA-Proben eine Farbmarkierung tragen, kann aus der Intensität des Farbsignals auf die Konzentration zellulärer mRNA und damit auf das Aktivitätsniveau der untersuchten Gene zum Zeitpunkt der Entnahme geschlossen werden. Die hierdurch erhaltenen **mRNA-Expressionsprofile** sind für die untersuchte neuroanatomische Struktur spezifisch. Die Expressionsniveaus werden dabei sowohl von genetischen Polymorphismen als auch von exogenen Faktoren beeinflusst. Daher sind gerade von dieser Technik wesentliche Erkenntnisse über Wirkmechanismen bei der Behandlung komplexer Erkrankungen wie der Depression zu erwarten (Gerhold et al. 2002).

Nachdem in der Vergangenheit einige technische Probleme wie zu geringe Signalamplitude, Mängel bei den statistischen Auswerteverfahren sowie das Erkennen falsch positiver Befunde bewältigt werden mussten, kann dieses Verfahren heute mit guter Zuverlässigkeit und v. a. Reproduzierbarkeit angewandt werden. Die Ergebnisse aus einer Mikroarray-Studie müssen in jedem Fall **validiert** werden:

- Hierzu gehören Untersuchungen, die mittels unabhängiger Methoden überprüfen, ob ein im Mikroarray auffallend stark reguliertes Gen überhaupt in relevanten Hirnarealen exprimiert wird.
- Ferner muss bedacht werden, dass Gene, die besonders stark von einem Antidepressivum reguliert werden, nicht notwendigerweise für ein Gen kodieren, dessen Genprodukt eine zentrale Rolle im Wirkmechanismus des Medikaments spielt.
- Ein für eine Signalkette besonders wichtiges Genprodukt kann unter Umständen schon durch geringe Konzentrationsänderungen eine große Wirkung erzielen. Wegen der Unempfindlichkeit der Methode bei sehr kleinen, aber biologisch wichtigen Effekten kann die Veränderung der Signalstärke auf dem Mikroarray unter der Nachweisgrenze liegen.
- Ein weiteres mögliches Problem ist die eingeschränkte Übertragbarkeit der tierpharmakologischen Mikroarray-Ergebnisse auf die Humanpharmakologie. Zwar besteht zwischen Human- und Mausgenom eine erhebliche Homologie, wir wissen aber nicht, ob sich das auch auf deren Regulation durch Pharmaka übertragen lässt.
- Beim Vergleich der Gensequenzen in verschiedenen Spezies sind zwar weitgehende Homologien dokumentiert. Es mehren sich aber auch Hinweise, die unterschiedliche Regulationsmechanismen gleicher Gene in verschiedenen Spezies zeigen. Man muss daher auch solche Polymorphismen mit einbeziehen, die außerhalb der üblichen Gengrenzen liegen bzw. solche, die synonym sind, also nicht zum Aminosäureaustausch führen. Diese extragenischen und synonymen Polymorphismen können sowohl die Genaktivität wie auch die Funktion des Genprodukts beeinflussen (Abb. 8.3).

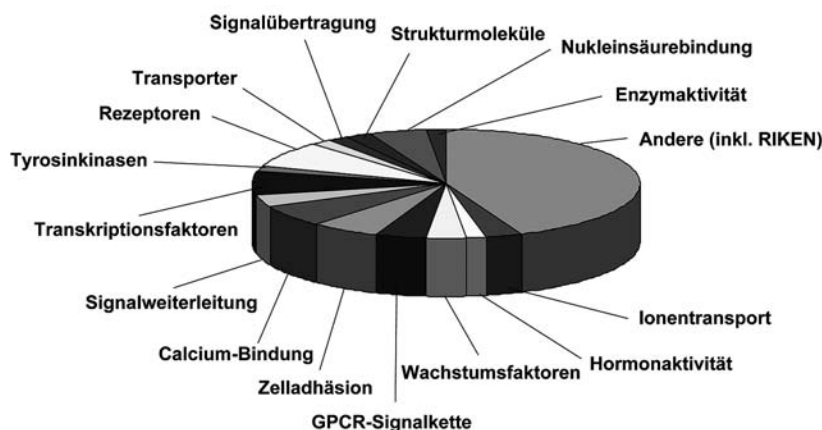


Abb. 8.3. Wird Mäusen, die unter Antidepressiva Verhaltensänderungen im Sinne von vermindertem angst- oder depressionsähnlichem Verhalten zeigen, der selektive Serotoninrezeptorantagonist Paroxetin über zwei Wochen gegeben, dann finden sich im Hippokampus dieser Mäuse Veränderungen der Genexpression. Diese mittels Mikroarray-Analysen gemessenen Veränderungen betreffen unter der Vorgabe einer mindestens 1,2-fachen Zu- oder Abnahme der mRNA-Menge etwa 255 Gene. Diese werden, soweit dies möglich ist, in Funktionsgruppen zusammengefasst. Anschließend werden diejenigen Gene, die von Interesse sind, hinsichtlich der neuroanatomischen Lokalisation ihrer Expression sowie ihrer Funktion weiter untersucht

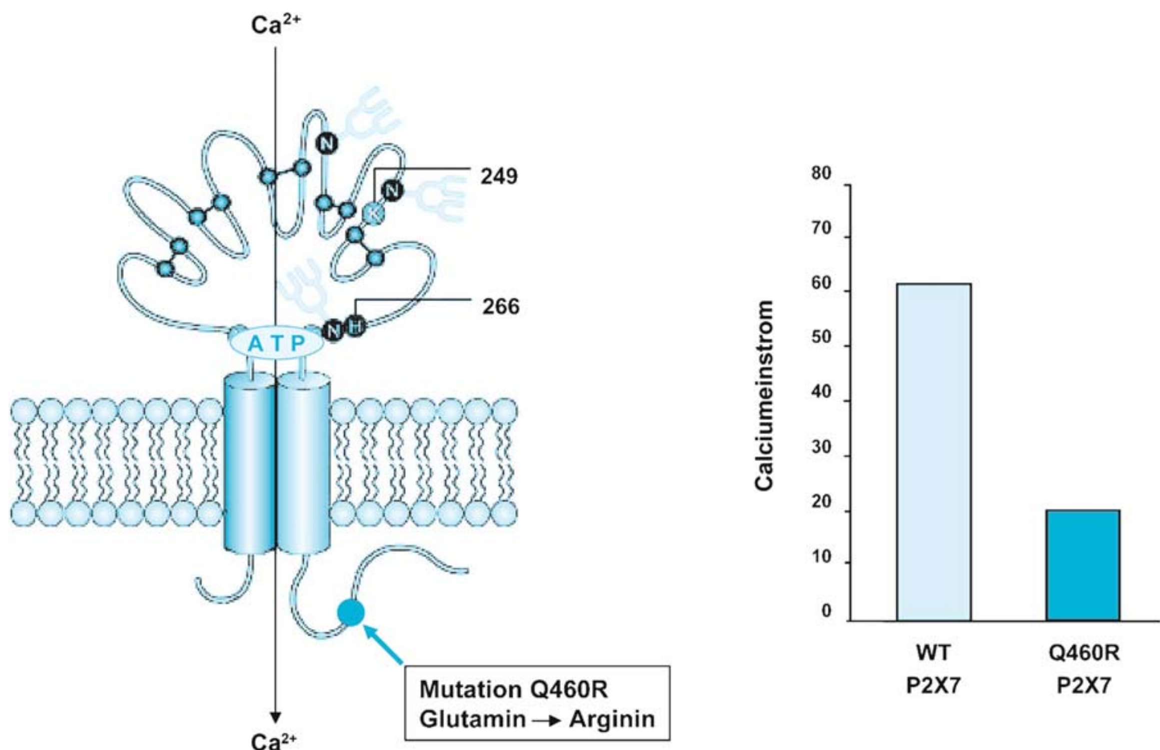
8.3.2 P2X7-Rezeptor

Es ist in Zukunft wichtig, dass die Suchstrategie nach neuen Zielstrukturen bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Projekts **auf humangenetische Studien ausgedehnt** wird. Hierzu ein Beispiel: In umfangreichen Kopplungsanalysen und anschließenden Assoziationsstudien an Patienten fand sich auf dem Chromosom 12 eine Region, in der eine Genmutation vermutet wurde, die mit der **Suszeptibilität für Depression** in kausalem Zusammenhang steht. Durch umfangreiche molekulargenetische und biochemische Untersuchungen wurde schließlich das mutierte Gen identifiziert. Es kodiert für einen Ionenkanalrezeptor, der durch ATP aktiviert wird (Lucae et al. 2006).

Es sind noch nicht alle Funktionen dieses purinergen Rezeptors (**P2X7-Rezeptor**) im ZNS bekannt. Man weiß aber, dass P2X7-Rezeptoren in der Membran von Neuronen und Gliazellen vorkommen und einige wichtige Funktionen ausüben, die auch für psychiatrische Erkrankungen von Bedeutung sind (Khakh u. North 2006). In präsynaptischen Nervenendigungen scheinen sie die Freisetzung von Glutamat und GABA zu stimulieren. Aktivierung von P2X7-Rezeptoren erhöht nicht nur den Einstrom von Calcium in die Nervenzellen, sondern auch andere größere Moleküle können durch die von P2X7-Rezeptoren gebildeten Poren in die Zelle eindringen (▣ Abb. 8.4). Der bei etwa 30% der Patienten zumindest auf einem Allel beobachtete Polymorphismus führt zu einem Aminosäureaustausch in dem Rezeptorabschnitt, der im Zellinneren lokalisiert ist. Man muss daher davon ausgehen, dass v. a. nachgeschaltete (Downstream-)Effekte der vom P2X7-Rezeptor aktivierten Signalkette von der Mutation betroffen sind.

In verhaltenspharmakologischen Studien an Mäusen, bei denen die P2X7-Rezeptoren mittels Unterdrückung von P2X7-Rezeptor-Genexpression durch Interferenz-RNA quantitativ vermindert wurden, zeigte sich, dass hierdurch depressionsähnliches Verhalten ausgelöst wird. Eine solche quantitative Reduktion des Rezeptors entspricht einer Funktionsminderung. Man kann daraus schließen, dass die **Stimulation des P2X7-Rezeptors durch ein Pharmakon eine antidepressive Wirkung** haben könnte.

Ein weiterer unerwarteter Befund ergibt sich daraus, dass **P2X7-Rezeptoren in Astrozyten exprimiert** werden. Diese Gliazellen sind einigen Berichten zufolge bei Patienten mit Depression reduziert (Rajkowska et al. 1999). Bis auf die synaptischen Kontaktstellen sind Nervenzellen im ZNS fast vollständig mit Astrozytenfortsätzen bedeckt und werden auf diese Art und Weise mit Nahrungsstoffen und Wachstumsfaktoren versorgt. Die von P2X7-Rezeptoren regulierten Astrozyten sind u. a. auch in den Stoffwechsel der biogenen Amine Noradrenalin, Serotonin und Dopamin involviert, weshalb eine gestörte Astrozy-



▣ **Abb. 8.4.** In einem hypothesenfreien Ansatz wurde bei etwa einem Drittel aller Patienten mit Depression eine Mutation (Q460R) gefunden, die am intrazellulären Ende des P2X7-Rezeptors zu einem Aminosäureaustausch (Glutamin → Arginin) führt (*links*) und hierdurch an Funktion, in diesem Fall Ca^{2+}-Ionentransport, einbüßt (*rechts*); *WT* Wildtyp

tenfunktion eine Vielzahl von neuronalen Schaltkreisen, aber auch die Blut-Hirn-Schranke vielfältig beeinflusst. Schließlich besteht das Gehirn zu etwa 80% aus Gliazellen, sodass dieser Befund ganz neue Forschungsperspektiven für die Depressionsgenese eröffnet.

Box

Unabhängig davon, ob dieses am P2X7-Rezeptor entwickelte pharmakologische Wirkprinzip tatsächlich zu einem neuen Antidepressivum führt, ist die gewählte Strategie zukunftsweisend: Es mussten mehrere tausend Patienten und Kontrollpersonen analysiert werden, um ein Gen zu identifizieren, das die Suszeptibilität von Depression vermittelt. Das gefundene Gen wäre bei Anwendung einer hypothesengeleiteten Strategie nicht gefunden worden. Der zum Aminosäureaustausch führende Polymorphismus unterscheidet auch nicht zwischen bipolarer und unipolarer Depression. Dies steht zwar einem weit verbreiteten Dogma entgegen, ist aber dennoch nicht verwunderlich, denn die Konversion von unipolar zu bipolar beträgt jährlich knapp über 1%, d. h. von hundert 20-jährigen Patienten mit unipolarer Depression sind im Alter von 60 Jahren bereits etwa die Hälfte bipolar (Angst et al. 2005).

Dies ist nur ein erstes Beispiel dafür, wie der systematische hypothesenfreie Ansatz zu Erkenntnissen führt, die sich aus einer rein hypothesengeleiteten Forschung, wie z. B. im Fall der geschilderten neuropeptidergen Systeme, nicht ergeben hätten.

8.4 Epigenetische Modifikation

Das Genom ist zwar hinsichtlich der Nukleotidsequenz fixiert, die für die Entstehung von Krankheiten und Therapie entscheidenden biologischen Moleküle stellen aber die Proteine dar, deren Synthese nicht nur durch die DNA-Sequenz selbst, sondern auch durch deren epigenetische Modifikation gesteuert wird. Diese epigenetischen Prozesse gestatten es dem Organismus, auf **äußere Einflüsse** durch **veränderte Genexpression** zu reagieren. Sie stellen das chemische Substrat erfahrungsinduzierter Veränderungen in unserem Organismus dar. Eine typische durch äußere Effekte hervorgerufene psychische Störung ist z. B. die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), aber auch die Depression, die häufig durch äußere Belastungssituationen hervorgerufen wird, kann hier hinzugerechnet werden. Gerade bei der PTBS wird deutlich, dass es nach einem Trauma zu bleibenden funktionalen Veränderungen kommen kann (s. unten).

Für die zukünftige Antidepressivaforschung ergibt sich hieraus eine Reihe von Fragen:

- Ist die im Laufe der Erkrankung über mehrere Episoden hinweg beobachtbare Veränderung des Therapieverlaufs Folge der wiederholten Episoden oder der Antidepressivamedikation selbst?
- Lässt sich die epigenetische Programmierung der Stressreaktion medikamentös beeinflussen?
- Lässt sich durch Medikamente, die in die epigenetische Regulation eingreifen, die medikamentöse Behandlung der Depression beeinflussen?

Die beiden wichtigsten Mechanismen der epigenetischen Kodierung sind
- die Methylierung der so genannten CpG-Islands und
- die Acetylierung sowie Methylierung von Histonen.

8.4.1 Histonacetylierung und DNA-Methylierung

Histone sind Proteine, die zur »Verpackung« des voll ausgestreckt fast zwei Meter langen DNA-Strangs einer Zelle dienen (▫ Abb. 8.5). Der Komplex aus Histonen und der darum gewickelten DNA, das so genannte Nukleosom, erlaubt die Unterbringung von DNA im Zellkern, der einen Durchmesser von nur einem Hundertstel Millimeter hat. Damit die genetische Information abgeschrieben, d. h. mRNA synthetisiert werden kann, muss diese enorme Packungsdichte gelockert werden. Das geschieht v. a. durch **Acetylierung** geeigneter Substituenten des Histonmoleküls. Durch diese chemische Veränderung wird die Aktivität der benachbarten Gene erhöht. Umgekehrt wird durch Methylierung der Base Cytosin die Aktivität des betreffenden Gens herabgesetzt. **DNA-Methylierung** und **Histondeacetylierung** können möglicherweise über einen gemeinsamen Signalweg zur Geninaktivierung führen.

Einfluss auf die Antidepressivawirkung

Diese Mechanismen haben bei Überlegungen, wie Antidepressiva wirken könnten, noch keine größere Rolle gespielt. Im Tierexperiment gibt es allerdings Hinweise, dass sie wichtig sein könnten: Ausgewachsene Ratten, die von ihren Müttern als Neugeborene wenig Zuwendung erhielten, hatten bei einer für die **Transkriptionsaktivität des GR-Gens** wichtigen Region (Exon 1_7) eine hohe Methylierung und eine niedrige Acetylierung. Da wegen dieser Konstellation weniger GR mRNA transkribiert wurde, war die GR-Dichte entsprechend erniedrigt (Weaver et al. 2005). Der durch Kortisol aktivierte GR unterdrückt das CRH-Gen, weshalb in diesen Tieren wegen des relativen GR-Defizits zentral CRH ebenso wie die gesamte HPA-Aktivität bei Stressexpression erhöht war. Verabreicht man diesen Tieren ein Medikament – Trichostatin A – einen **Hemmer der Deacetylase**, durch das die Acetylierung erhöht wird, dann kehrt sich das Profil hinsichtlich der

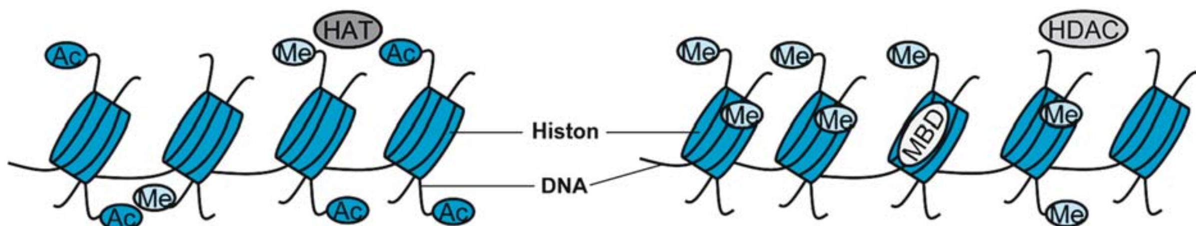


Abb. 8.5. Durch epigenetische Modifikation werden äußere Einwirkungen (psychisches Trauma, Medikamente etc.) biochemisch in einer Weise fixiert, die zu langfristiger Veränderung der Aktivierbarkeit eines Gens als Antwort auf ein äußeres Signal führt. Die Erhöhung der Genaktivität geschieht durch Histonacetylierung (*Ac*) mittels Histonacetyltransferase (*HAT*) und Demethylierung der DNA. Durch diese chemische Veränderung wird die Chromatindichte gelockert und damit die Transkription erleichtert. Histondeacetylierung – katalysiert durch Histondeacetylase (*HDAC*) – und DNA-Methylierung (*Me*) bewirken eine geschlossenere Konfiguration von Chromatin und somit verminderte Transkription. An diesem Prozess sind auch Proteine mit einer Methyl-CpG-bindenden Domäne (*MBD*) beteiligt, die zusätzlich mit einer die Transkiption inhibierenden Domäne ausgestattet sind

Acetylierung von Histon und der Methylierung von Chromatin sowie der HPA-Aktivität um.

Dieser Mechanismus könnte bei der phasenprophylaktischen Wirkung von **Valproinsäure** eine Rolle spielen, denn diese Substanz hemmt unter anderem die Histondeacetylase. Auch die Substanz **S-Adenosylmethionin**, die einigen kleineren Studien zufolge eine antidepressive Wirkung aufweisen soll, ist als Methylgruppendonor an der DNA-Methylierung und somit der Regulation der Genaktivität durch Epigenese beteiligt (Williams et al. 2005).

An Depression erkrankte **monozygote Zwillinge** reagieren in frühen Episoden oft auf das gleiche Antidepressivum in ähnlicher Weise, in späteren Erkrankungsphasen ist dies dagegen nicht mehr der Fall. Das Methylierungsmuster über das gesamte Genom hinweg verändert sich bei monozygoten Zwillingen umso mehr, je unterschiedlicher sich ihre Lebensstile entwickeln (Kato et al. 2005; Fraga et al. 2005). Auch verändert sich das Ansprechen eines Patienten auf ein Medikament über verschiedene Erkrankungsphasen hinweg, vermutlich in erster Linie wegen epigenetischer Effekte. Diese können durch die Erkrankung selbst, z. B. immer größer werdende Suszeptibilität gegenüber Stressoren, aber auch durch die verschiedenen Therapien entstehen.

Insofern ist von Interesse, dass **Versuchstiere**, die aufgrund wiederholter Stressexposition langfristig Verhaltensauffälligkeiten zeigten, diese nicht entwickeln, wenn sie unmittelbar nach Abschluss der Stressexposition mit Antidepressiva verschiedener Art behandelt werden. Auch kann die durch Traumata bei jungen Ratten beobachtete Verminderung der GR-Dichte im Hippokampus, durch Antidepressiva in höherem Alter wieder normalisiert werden (Uys et al. 2006). In einem Experiment, bei dem der Effekt von Imipramin auf die BDNF-Expression im Hippokampus bei Stress untersucht wurde, fand sich, dass der Stressor die BDNF-Transkription unterdrückt und dass dies durch chronische Gabe von Imipramin vermieden wird (Tsankova et al. 2006). Dieser Effekt war mit erhöhter Histonacetylierung im Bereich der BDNF-Promotoren verbunden, wobei Imipramin seinen Effekt durch Unterdrückung einer Histondeacetylase bewirkte. Wird gentechnisch die Expression dieser Histondeacetylase verstärkt, kann Imipramin seinen verhaltensmodifizierenden Effekt nicht mehr ausüben.

Box

Die zukünftige Antidepressiva-Forschung muss den Einfluss neuer Medikamentenkandidaten auf die epigenetische Regulation stärker beachten, insbesondere im Hinblick auf die sich häufig über wiederholte depressive Episoden hinweg entwickelnde Therapieresistenz.

8.4.2 Biomarker

Genexpressionsprofile

Heute ist es bei der Behandlung einiger Karzinome bereits etabliert, aufgrund des Genexpressionsprofils eine Charakterisierung des betreffenden Tumorgewebes vorzunehmen und hieraus differenzialtherapeutische und prognostische Schlussfolgerungen zu ziehen. Im Bereich der Antidepressivaforschung ist dieser Weg nicht gangbar, da wir keinen direkten Zugang zum erkrankten Gewebe haben. Allerdings erscheint es sinnvoll, neben dem Genotyp (s. oben), auch eine **Charakterisierung der Genaktivität im Verlauf der Therapie** vorzunehmen.

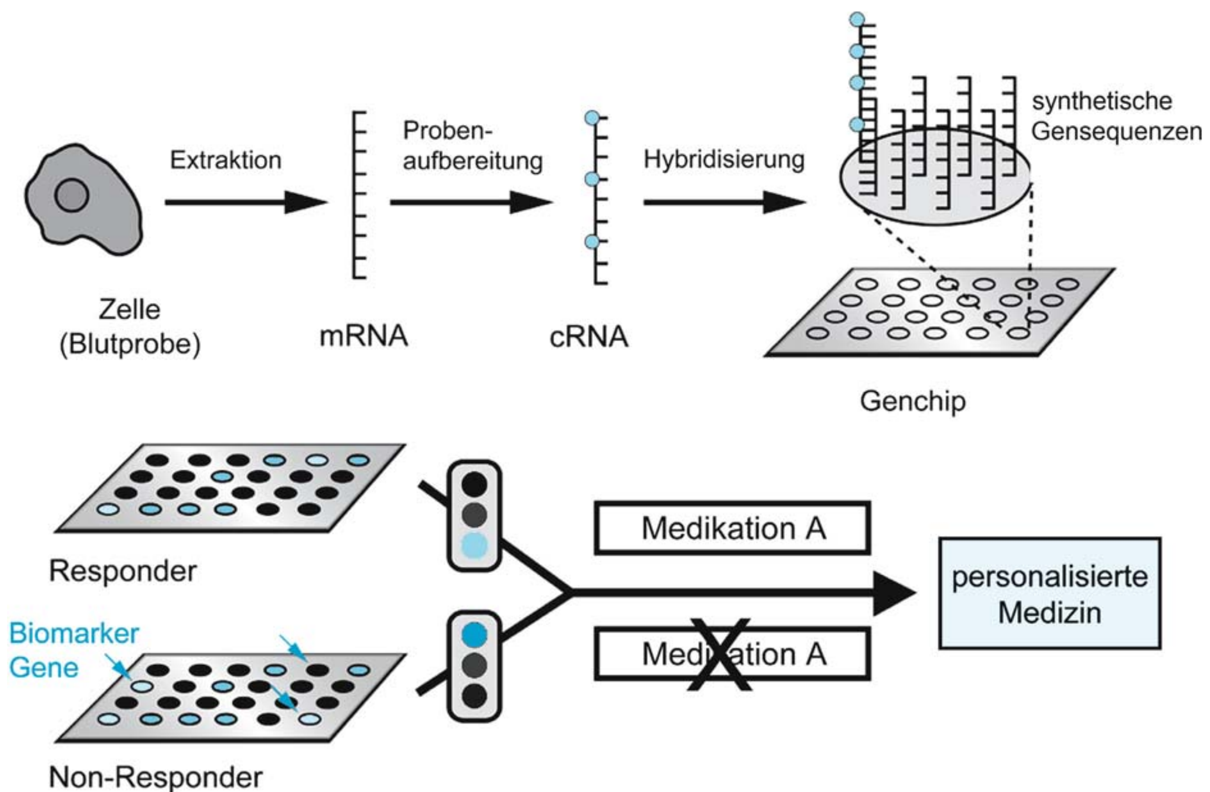
Zwar kann sich das Genom des Menschen nicht ändern, dagegen ist das **Proteom**, die Gesamtheit aller Proteine, in ihrer quantitativen Zusammensetzung stark variabel. Im Laufe des Lebens entstehen durch den Alternsprozess – aber auch durch Erkrankungen aller Art, durch Medikamente, Nahrungsmittel und psychische Traumata – chemische Veränderungen an der DNA und den Histonen, wodurch die epigenetische Modifikation hervorgerufen wird. Wie oben erwähnt, werden dabei an be-

stimmten Stellen der DNA Methylgruppen chemisch gebunden, während die Histone von Methyl- und Acetylgruppen modifiziert werden (▶ 8.4.1). Diese Substituenten bewirken, dass als zelluläre Antwort auf ein bestimmtes Signal ganze Gengruppen unterschiedlich aktiviert werden. Diese Unterschiede zeigen sich im Genexpressionsprofil, das mithilfe von Mikroarrays dargestellt werden kann (◻ Abb. 8.6).

Diese Genexpressionsprofile liefern ein Integral für genetische Varianten, epigenetische Modulation und zelluläre Antwort auf ein von außen auf die Zelle einwirkendes Signal. Die genetischen Varianten führen nur in seltenen Fällen zu Veränderungen der Aminosäuresequenz, nämlich dann, wenn durch einen Basenaustausch ein Codon gebildet wird, das die Information für eine andere Arminosäure trägt. **Polymorphismen** können aber auch zu einer veränderten Genaktivität führen, falls ein Polymorphismus in einer regulierenden Sequenz vorliegt. In diesem Fall kann es vorkommen, dass ein Transkriptionsfaktor besser oder schlechter bindet als im Normalfall. Die Folge ist eine Veränderung der Menge der synthetisierten mRNA bzw. des daraus hervorgehenden Proteins. Eine Punktmutation kann u. U. zwar nicht zu einem Aminosäureaustausch, aber dennoch zur Veränderung der Transkriptionskinetik und Faltung des neu synthetisierten Proteins führen. Auch in diesem Fall kann die Funktion des Proteins trotz normaler Aminosäurensequenz stark verändert sein.

Zunehmendes Interesse gilt denjenigen Polymorphismen, die außerhalb der vermuteten Gengrenzen beobachtet werden. Es gibt Hinweise dafür, dass diese genetischen Veränderungen die Funktionen von **microRNA-Molekülen** beeinflussen. Diese einsträngigen microRNAs werden außerhalb der üblichen Genabschnitte kodiert und treten mit mRNA, die eine komplementäre Basensequenz besitzt, in Wechselwirkung. Hierdurch wird die Übersetzung von mRNA in das Protein wesentlich beeinflusst (Saunders et al. 2007).

Es ist bekannt, dass Menschen, die als Kinder misshandelt wurden, später leichter an Depression erkranken als diejenigen, die eine solche Erfahrung nicht erleiden mussten (Heim et al. 2004). Wie erwähnt, leiden auch Erwachsene, die **schwere psychische Traumata** erlebten – wie z. B. Kriegsgefangenschaft, Mordanschlag, Vergewaltigung, unmittelbare Folge einer Naturkatastrophe oder eines Terroranschlags – oft noch nach Jahrzehnten unter plötzlich einschießenden Symptomen, die unter der Diagnose posttraumatische Stresserkrankung (PTBS) zu-



◻ **Abb. 8.6.** Durch Extraktion von mRNA aus Blutzellen, vorzugsweise Lymphozyten, und Überführung in komplementäre RNA (cRNA), die Farbmarkierungen trägt, sowie anschließende Hybridisierung und Synthese der Gensequenzen auf einem Chip erhält man individualspezifische Informationen über die Aktivität einer Vielzahl von Genen. Diese Genaktivität hängt von den spezifischen humoralen Bedingungen, die zum Zeitpunkt der Abnahme geherrscht haben, sowie von der epigenetischen Modifikation ab. Die Analyse eines solchen Mikroarrays gestattet die Entwicklung von Biomarkern, die für die Zukunft der »personalisierten Medizin« unverzichtbar sind

sammengefasst werden. Man nimmt an, dass die bleibenden neuroendokrinologischen (v. a. das Stresshormonsystem betreffende), vegetativen (z. B. Schlafstörungen) und psychopathologischen Symptome dieser Patienten auf die epigenetische Modifikation als Folge des erlebten Traumas zurückzuführen sind.

Heute hofft man, durch Genexpressionprofile eine Art integraler Information zu erhalten, die aus dem **Zusammenwirken genetischer Variation und deren epigenetischer Modifikation** entstanden ist und die mit den molekularen Effekten von Antidepressiva in Verbindung gebracht werden kann. Da man bei Menschen auf die Genexpressionsanalyse aus peripheren Zellen, zumeist Lymphozyten, angewiesen ist, reflektieren die daraus gewonnenen Daten das Geschehen in den relevanten Hirnregionen nur indirekt. Daher müssen die erhaltenen Informationen entweder mithilfe von Post-mortem-Humanstudien oder durch geeignete Tiermodelle validiert werden, sofern man aus den Genexpressionsstudien kausalgenetische Schlussfolgerungen ziehen will.

Wird die Anwendung von Genexpressionsprofilen lediglich auf die Funktion eines **Prädiktors für das Therapieansprechen**, also einen klinischen Biomarker im engeren Sinne, reduziert, dann ist die obige Einschränkung nicht bedeutend. Es ist durchaus denkbar, dass eine funktional nicht charakterisierbare DNA-Mutation dennoch ein klinisches Ereignis, z. B. eine Nebenwirkung oder das Therapieansprechen, mit großer Zuverlässigkeit voraussagen kann. Obwohl dies hinsichtlich der Kausalgenese nicht befriedigend ist, kann eine solche Information klinisch durchaus wertvoll sein.

Proteomebene

Auf der Proteomebene gibt es derzeit noch keine Biomarker für die antidepressive Therapie. Allerdings ist der enorme Fortschritt in der Proteinanalytik sehr viel versprechend. Mithilfe massenspektroskopischer Analytik können derzeit äußerst geringe Proteinmengen, auch hinsichtlich ihrer Struktur, charakterisiert werden. In einem Tiermodell, bei dem durch selektives Züchten »erhöhte Ängstlichkeit« als stabiles angeborenes Verhaltensmerkmal hervorgerufen wurde, fand sich, dass **Glyoxalase 1** vermindert war und möglicherweise als Proteinmarker für pathologische Angst zur Anwendung kommen kann (Krömer et al. 2005).

Spezifische Biomarker

Wie bereits ausgeführt, werden künftige Antidepressiva unabhängig davon, ob sie aus den hypothesengeleiteten oder den hypothesenfreien Modellen hervorgegangen sind, spezifischere Wirkmechanismen aufweisen, als die heute zur Verfügung stehenden Medikamente. Je spezifischer man interveniert, desto mehr muss man über den im Einzelfall vorliegenden Kausalmechanismus wissen. Erst durch eine Kombination aus Genotyp, Genexpressionsmuster und Proteomanalytik lässt sich das **individuelle neurobiologische Profil** abbilden, mit dessen Hilfe man dann das richtige (spezifische) Medikament zum richtigen Zeitpunkt für den betreffenden Patienten auswählen kann.

Die hier skizzierte Strategie zur Entwicklung von Biomarkern stützt sich auf das »molekulare Profil«, an das die individuelle »personalisierte« Pharmakotherapie angepasst werden kann. Wird eine neuartige Zielstruktur als Wirkmechanismus für ein neues Antidepressivum gewählt, dann muss hierfür auch ein spezifischer Biomarker entwickelt und validiert werden. Dies ist nötig, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von dem spezifischen Medikament am besten profitieren. Es ist durchaus denkbar, dass ein Medikament bei etwa nur 20% der Patienten mit Depression ausgezeichnet und viel besser als die üblichen Substanzen wirkt. Diese Patienten müssen aber erst identifiziert werden, wofür Biomarker geeignet sein könnten (Abb. 8.7).

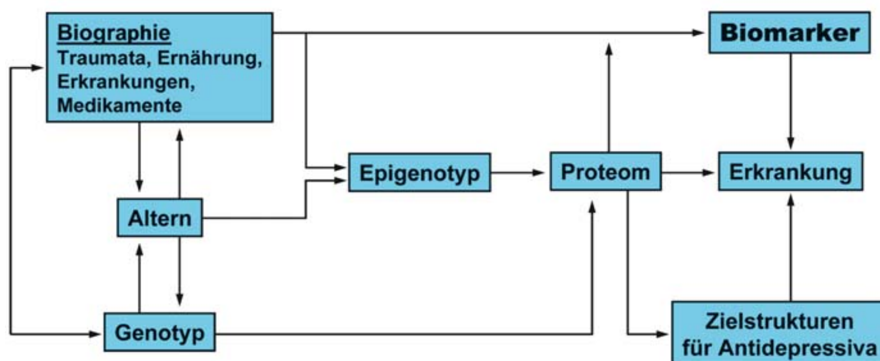


Abb. 8.7. Bei einer multifaktoriellen Krankheit wie der Depression wirken biographische Ereignisse, der Alternsprozess und der Genotyp zusammen, um das zu einem bestimmten Zeitpunkt im Leben eines Patienten vorhandene Proteom zu definieren. Dieses gestaltet wesentlich den Phänotyp und liefert auch die Zielstrukturen für therapeutische Interventionen. Um das richtige Medikament für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt (personalisierte Medizin) zu finden, benötigt man beides, Genotyp und Biomarker

Surrogat-Marker

Eine andere Situation liegt bei Biomarkern vor, die weiter von dem zellulären Geschehen entfernt und näher am klinischen Phänotyp sind. Hier konvergieren genetische, epigenetische und systembiologische Veränderungen zu homöostatischen Anpassungen, die sich nur am Patienten selbst messen lassen. Beispiele hierfür sind

- bildgebende Verfahren, v. a. die funktionale Magnetresonanzbildgebung (fMRI) und Positronenemissionstomographie (PET),
- das Schlaf-EEG und
- neuroendokrine Tests.

Bildgebende Verfahren

Solche Biomarker, die hinsichtlich der Interaktion des Medikaments mit dessen Zielstruktur unspezifisch sind, deren Änderung aber frühzeitig signalisiert, ob die Krankheitssymptome gebessert werden oder nicht, werden oft auch Surrogat-Marker genannt. Gemeint ist damit, dass ein komplexes Laborergebnis, z. B. die Veränderung eines Aktivitätsmaßes im fMRI nach Antidepressivagabe eine Ersatzinformation (Surrogat) für die zu erwartende Besserung der klinischen Symptomatik liefert.

Untersuchungen mit der **funktionalen Magnetresonanzbildgebung** werden oft als potenzielle Quelle für Biomarker diskutiert, und aufgrund einiger Pilotexperimente wurden hierin hohe Erwartungen gesetzt. Einschränkend muss aber festgehalten werden, dass die verwendeten Untersuchungsverfahren im Wesentlichen kognitive Leistungen abrufen. Nun weiß man seit einiger Zeit, dass kognitive Einschränkungen die akuten depressiven Episoden besonders lange überdauern, sodass ein auf kognitive Leistungsfähigkeit basierender Biomarker als Therapieprädiktor wenig Erfolg versprechend scheint. Sinnvoll scheint aber der Einsatz bildgebender Verfahren zur Überprüfung zu sein, ob eine neu entwickelte Substanz im ZNS funktionale Veränderungen hervorruft. Damit könnten auch Entscheidungen, ob ein Medikamentenkandidat weiter entwickelt wird oder nicht, beeinflusst werden.

Schlaf-EEG

Vor vielen Jahren wurde postuliert, dass bestimmte Veränderungen im Schlaf-EEG während der antidepressiven Therapie prädiktiv für das Ansprechen auf ein Antidepressivum sind. Hierzu gehören v. a. die **REM-Latenz** (*rapid eye movement*) und die **REM-Dichte** (errechnet aus den horizontalen Augenbewegungen pro Zeiteinheit). Durch die heutigen Möglichkeiten der sehr viel differenzierteren Schlaf-EEG-Analyse und der Kombination des Schlaf-EEG mit dem fMRI ergeben sich in Zukunft Möglichkeiten, diese Methoden hinsichtlich ihres Potenzials als Surrogat-Marker mit erheblicher Erfolgsaussicht zu validieren (Wehrle et al. 2007).

Dexamethason/CRH-Test

Besonders gründlich wurde der kombinierte Dexamethason/CRH-Test als möglicher klinischer Biomarker erforscht (Ising et al. 2007a). Bei dieser neuroendokrinologischen Untersuchung werden Patienten mit einer niedrigen Dosis Dexamethason vorbehandelt. Hierdurch wird an der Hypophyse die Freisetzung von Kortikotropin unterbunden. Als Konsequenz kann Kortikotropin nicht mehr Kortisol aus der Nebennierenrinde freisetzen, sodass auch die Kortisolsekretion nach Dexamethason stark abgeflacht ist. Injiziert man den so vorbehandelten Patienten CRH, dann steigt die Freisetzung von ACTH (adrenokortikotropes Hormon) und Kortisol stark an. Bei gesunden Kontrollpersonen ist dies nicht der Fall.

Aufgrund molekulargenetischer und biochemischer Untersuchungen, einschließlich transgener Tiermodelle, wird für dieses Phänomen eine bei Depressiven vorliegende **Veränderung der Kortikosteroidrezeptorfunktion** und folglich vermehrte Freisetzung von CRH und Vasopressin im limbischen System verantwortlich gemacht. Die CRH-Injektion potenziert die bei Depressiven vorliegende erhöhte hypothalamische Vasopressinsekretion, sodass die Kortikotropin- und Kortisolunterdrückung durch Dexamethason überwunden wird und eine überschießende Stresshormonreaktion gemessen werden kann.

Unter Antidepressivatherapie wird diese gestörte Balance der Kortikosteroidrezeptoren (de Kloet et al. 2005) wieder normalisiert. CRH und Vasopressin werden im ZNS nicht mehr vermehrt ausgeschüttet, sodass sich die Kortisolwerte im Dexamethason/CRH-Test normalisieren. Wie zahlreiche Untersuchungen zeigten, ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Therapieansprechens bei denjenigen Patienten, die diese Testnormalisierung nach einigen Behandlungswochen zeigen, wesentlich größer als bei denjenigen, bei denen die Kortisolsekretion während der Therapie erhöht bleibt (Abb. 8.8).

Bewertung der Surrogat-Marker

Der Wert eines solchen Biomarkers vom Typ Surrogat-Marker ist darin zu sehen, dass hier bereits nach 2–3 Wochen eine **Vorhersage über den Therapieverlauf** getroffen werden kann. Im konkreten Fall bedeutet dies, dass ein neues, sich noch in der Entwicklung befindliches Medikament zunächst hinsichtlich seiner Kapazität, bei depressiven Patienten den pathologischen Dexamethason/CRH-Test zu normalisieren, geprüft werden könnte. Sollte es sich herausstellen, dass unter der Medikation die Normalisierung des Dexamethason/CRH-Testergebnisses in der Mehrzahl der Fälle ausbleibt, müsste kritisch hinterfragt werden, ob sehr aufwändige kontrollierte Studien, so wie sie von den Zulassungsbehörden gefordert werden, gerechtfertigt sind.

Bis heute wurden noch keine Biomarker entdeckt, die auf Substanzprofile in der **Zerebrospinalflüssigkeit** ge-

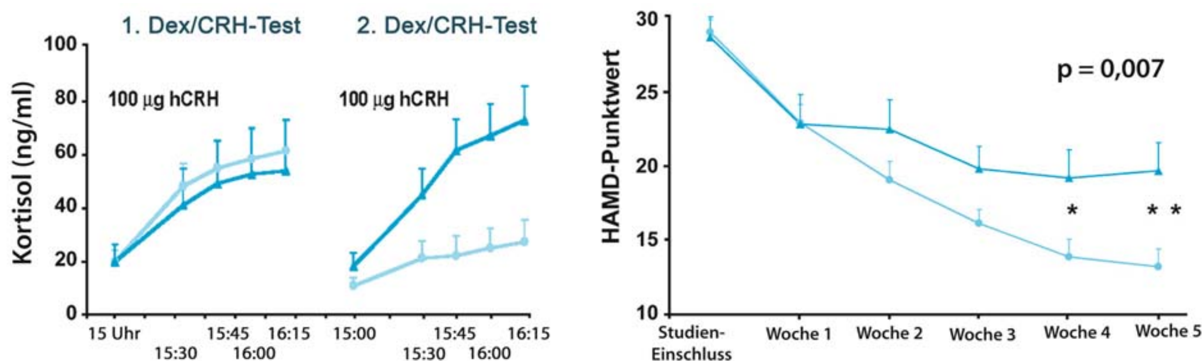


Abb. 8.8. Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test (Einnahme von 1,5 mg Dexamethason um 23:00 Uhr und Injektion von 100 µg CRH um 15:00 Uhr am nächsten Tag) gestattet mithilfe von Kortisolmessungen in fünf Blutproben eine Voraussage, ob ein Patient auf die antidepressive Medikation gut ansprechen wird oder nicht. Voraussetzung ist, dass es im Verlauf von mindestens 2–3 Wochen zu einer gegenüber den Anfangswerten deutlichen Reduktion der Kortisolsekretion kommt (*links*). Diejenigen Patienten (*hellblau*), bei denen diese Normalisierung zu beobachten ist, können nach 4–5 Wochen ein besseres klinisches Ergebnis erwarten als diejenigen (*dunkelblau*), bei denen die Kortisolsekretion erhöht bleibt (*rechts*). (Mod. nach Ising et al. 2007a)

8

richtet sind. Derartige den zentralen Metabolismus abbildende Profile umfassen sowohl Proteine als auch andere Metabolite, wie Kohlenhydrate und Carbonsäuren (Metabolomics). Bei Patienten mit Schizophrenie fanden sich solche Veränderungen des **metabolischen Profils** bereits. Ob sich aus metabolischen Profilen Biomarker für die Depressionstherapie entwickeln lassen, werden künftige Studien erst noch zeigen müssen (van der Greef at al. 2006).

Da es in der Natur der Erkrankung, vielleicht aber auch an den heute gebräuchlichen Antidepressiva liegt, dass sich die klinische Wirkung erst nach langer Zeit dokumentieren lässt, setzt die pharmazeutische Industrie große Erwartungen in Biomarker, um dadurch den Entscheidungszeitraum abzukürzen, ob ein bestimmtes Medikament weiterentwickelt werden soll oder nicht. Diese **Prädiktorfunktion** erstreckt sich nicht nur auf die positive gewünschte Wirkung, sondern auch auf mögliche Nebenwirkungen.

Überdies hat eine groß angelegte Studie in den USA (STAR*D) gezeigt, dass bei Behandlung mit einem heute gebräuchlichen Antidepressivum in einer äußerst heterogenen Population von teilweise chronisch erkrankten depressiven Patienten eine Remission von nicht mehr als 25% erreicht wird und nach Wechsel auf ein anderes Standardmedikament eine Remissionsrate von nur 18–25% erwartet werden kann (Rush et al. 2006). Selbst wenn aus dieser Studie keine weitreichenden Verallgemeinerungen abgeleitet werden sollten, demonstriert sie doch die noch sehr unbefriedigende Situation der heutigen Depressionstherapie.

Box

In Zukunft wird ein großer Anteil depressiver Patienten, zumindest nach unbefriedigendem Therapieverlauf mit einem Standardantidepressivum, nach den Vorgaben einer von Biomarkern assistierten personalisierten Medizin behandelt werden. Dies ist v. a. schon deshalb nahe liegend, da in den nächsten zehn Jahren eine Vielfalt neuer, sich von den jetzigen Antidepressiva pharmakologisch deutlich unterscheidender Medikamente auf den Markt kommen wird. Diese neuen Medikamente müssen nicht mehr nach den Vorgaben der heute noch geforderten Zulassungsstudien geprüft werden.

8.5 Schlussbemerkung

In diesem Kapitel wurde an einigen ausgewählten Beispielen hypothesengeleiteter – d. h. am pathophysiologischen Modell orientierter – Forschung gezeigt, wie sich Strategien für die Entdeckung neuer Antidepressiva immer mehr differenzieren und wie die Abkehr von globalen Wirkmechanismen, etwa der Wiederaufnahmehemmung biogener Amine, genauere Erkenntnis derjenigen Faktoren erfordert, die beim einzelnen Patienten die Krankheit verursacht haben bzw. das Therapieansprechen vorhersagen.

Die Suche nach Polymorphismen in so genannten Kandidatengenen, also Genen, die für diejenigen Rezeptoren und Signalkettenproteine kodieren, die aus dem pathophysiolgischen Modell hervorgegangen sind, hat das Gebiet nicht wesentlich vorangebracht. Selbst die Vorhersage des Ansprechens auf SSRI durch Feststellung genetischer Varianten des Serotonintransporters ist auf-

grund von Problemen bei der Replikation noch nicht etabliert (Kraft et al. 2006). Die gleichen negativen Erfahrungen werden oft dann gemacht, wenn einzelne SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) mit der Kausalgenese oder dem Therapieansprechen in Verbindung gebracht wurden.

In der humangenetischen Forschung wird man heute am ehesten durch den systematischen, hypothesenfreien Ansatz zu neuen Erkenntnissen gelangen. Hierbei entstehen allerdings außerordentlich umfangreiche Datenmengen, deren biologische Deutung erhebliche Verbesserungen in der statistischen Analyse erfordert. Dies trifft v. a. für die quantitative Bewertung der Wechselwirkung multipler Genotypen untereinander zu. Die Genaktivität wird nicht nur durch die Wechselwirkung exogener Signale mit der Vielfalt der Genotypen bzw. der involvierten Proteine bestimmt. Eine wichtige Rolle spielen erfahrungsabhängige Veränderungen, die sich auf Chromatin- bzw. Histonebene als epigenetische Modifikation abbilden. Diese durch die individuelle Biographie einschließlich der krankheitsabhängigen Einflussgrößen induzierten Veränderungen der Genaktivierbarkeit sowie die Veränderungen nach der Transkription und der Translation müssen verstanden werden, bevor mit Erfolgsaussicht neue antidepressive Substanzen entdeckt werden können, die zur »personalisierten Medizin« führen.

Als nächster Schritt auf diesem Weg scheint die Entwicklung von Biomarkern besonders wichtig. Diese integrieren genetische und epigenetische Disposition sowie akute Einflussfaktoren und können zur Identifikation des individuellen Risikoprofils herangezogen werden. Für die Antidepressivaentwicklung können sie von großem Nutzen sein. Ein Medikament, das an einer Zielstruktur angreift, die aufgrund eines Polymorphismus oder einer epigenetischen Modifikation funktional verändert ist, sollte einen für diese Krankheitsgenese spezifischen Biomarker beeinflussen, und zwar bereits vor der Veränderung der klinischen Symptome. Damit ließen sich die aussichtsreichsten Kandidaten auswählen und die Entwicklungskosten erheblich senken. Auch die klinische Forschung ist bei der Wirksamkeitsüberprüfung immer spezifischer wirkender Antidepressiva gefordert. Die heute noch verwendeten Studienprotokolle werden in Zukunft durch innovative Ansätze ersetzt werden. Besonders solche statistischen Methoden, die sich an das mathematische Theorem von Thomas Bayes anlehnen, sind von besonderem Interesse (Berry 2006). Hierbei werden Informationen, die während der Studie anfallen, kontinuierlich in das Protokoll integriert. Ein derart flexibel adaptierendes Design wird die klinische Entwicklung von Antidepressiva in Zukunft effektiver gestalten.

Erst in ferner Zukunft wird man herausfinden, warum die pathologischen Systeme der Depression so robust gegenüber Interventionen sind. Ebenso wie man gelernt hat, dass Mausmutanten, bei denen ein für wichtig erachtetes Gen inaktiviert wurde, mitunter keinen geänderten Phänotyp aufweisen, weil sich die neuen Systeme an den Defekt vollständig adaptieren, wird man erkennen, dass auch krankheitserhaltende Systeme oft sehr widerstandsfähig sein können (Kitano 2004). Dies führt dazu, dass ein Medikament, das gezielt auf eine bestimmte Struktur innerhalb des pathophysiologischen Mechanismus gerichtet ist, diesen möglicherweise nur kurzfristig beeinflusst und nachfolgend das krankheitserhaltende System den Interventionseffekt kompensiert. Genauso wie Systeme im gesunden Körper gegenüber pathogenen Faktoren erhebliche Robustheit entwickeln können, ist bei der Depression durchaus vorstellbar, dass sich eine ähnliche Robustheit im Laufe des Lebens auch für die Systeme entwickelt, durch die die Depression aufrechterhalten wird. Noch ist die Systembiologie weit davon entfernt, alle Informationen aus Genetik, Epigenetik, Proteomik, Metabolomik und Pharmakologie in einer Weise zusammenzuführen, die es erlauben würde, auf das pathologische System derart durch Medikamente einzuwirken, dass in quantitativ angepasster Weise gleichzeitig an vielen Stellen ein und desselben Systems wirkungsvoll interveniert wird. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen erhebliche Fortschritte in der quantitativen Biologie und in solchen mathematischen Modellen erzielt werden, die es gestatten, die kausal relevanten neurobiologischen Systeme zu identifizieren und zu charakterisieren. Die verschiedenen Gebiete der biomedizinischen Forschung werden in Zukunft gut aufeinander abgestimmt arbeiten müssen, um die Möglichkeiten, die sich aus den Fortschritten in jeder einzelnen Fachrichtung ergeben, für die Prävention und Therapie der Depression zu nutzen.

Literatur

Alonso R, Griebel G, Pavone G, Stemmelin J, Le Fur G, Soubrie P (2004) Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. Mol Psychiatry 9(3): 278–86

Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A (2005) Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. J Affect Disord 84: 149–157

Berry DA (2006) A guide to drug discovery: Bayesian clinical trials. Nature Rev Drug Discov 5: 27–36

Bhardwaj RD, Curtis MA, Spalding KL et al (2006) Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. Proc Natl Acad Sci USA 103(33): 12564–12568

Binder E, Salyakina D, Lichtner P et al (2004) Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. Nature Genet 36: 1319–1325

Bilkei-Gorzo A, Zimmer A (2005) Mutagenesis and knockout models: NK1 and substance P. Handb Exp Pharmacol (169): 143–162

Blendy JA (2006) The role of CREB in depression and antidepressant treatment. Biol Psychiatry 59(12): 1144–1150

Borowsky B, Durkin MM, Ogozalek K et al (2002) Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. Nature Med (8): 825–830
Ceide SC, Trembleau L, Haberhauer G, Somogyi L, Lu X, Bartfai T, Rebek J Jr (2004) Synthesis of galmic: a nonpeptide galanin receptor agonist. Proc Natl Acad Sci USA 101(48): 16727-16732
Crochemore C, Lu J, Wu Y, Liposits Z, Sousa N, Holsboer F, Almeida OF (2005) Direct targeting of hippocampal neurons for apoptosis by glucocorticoids is reversible by mineralocorticoid receptor activation. Mol Psychiatry 8: 790-798
David DJ, Klemenhagen KC, Holick KZ et al (2007) Efficacy of the MCHR1 antagonist *N*-[3-(1-{[4-(3,4-difluorophenoxy)phenyl]methyl}(4-piperidyl))-4-methylphenyl]-2-methylpropanamide (SNAP 94847) in mouse models of anxiety and depression following acute and chronic administration is independent of hippocampal neurogenesis. J Pharmacol Exp Ther 321(1): 237–248
DeBattista C, Belanoff J, Glass S et al (2006) Mifepristone versus placebo in the treatment of psychosis in patients with psychotic major depression. Biol Psychiatry. 60(12): 1343–1349
de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. Nature Rev Neurosci 6: 463–475
Eldar-Finkelman H (2002) Glycogen synthase kinase 3: an emerging therapeutic target.Trends Mol Med 3:126–32
Fleischhacker WW, Hinterhuber H, Bauer H et al (1992) A multicenter double-blind study of three different doses of the new cAMP-phosphodiesterase inhibitor rolipram in patients with major depressive disorder.–Neuropsychobiology 26(1–2): 59–64
Fujimaki K, Morinobu S, Duman RS (2000) Administration of a cAMP phosphodiesterase 4 inhibitor enhances antidepressant-induction of BDNF mRNA in rat hippocampus. Neuropsychopharmacology 22(1): 42–51
Fraga MF, Ballestar E, Paz MF et al (2005) Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. Proc Natl Acad Sci USA 102(30): 10604–10609
Gerhold DL, Jensen RV, Gullans SR (2002) Better therapeutics through microarrays. Nature Genet 32 Suppl: 547–551
Gesing A, Bilang-Bleuel A, Droste SK, Linthorst AC, Holsboer F, Reul JM (2001) Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone. J Neurosci 21(13): 4822–4829
Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C et al (2002) Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. Proc Natl Acad Sci USA 99(9): 6370–6375
Heilig M, McLeod S, Brot M, Heinrichs SC, Menzaghi F, Koob GF, Britton KT (1993): Anxiolytic-like action of neuropeptide Y: mediation by Y1 receptors in amygdala, and dissociation from food intake effects. Neuropsychopharmacology 8(4): 357–363
Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB (2004) Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. Neuropsychopharmacology 4: 641–648
Holsboer F (1999) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. J Psychiatr Res 33: 181–214
Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology 23: 477–501
Ising M, Horstmann S, Kloiber S et al (2007a) Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression – a potential biomarker? Biol Psychiatry 62: 47–54
Ising M, Zimmermann US, Künzel HE et al (2007b) High-affinity CRF(1) receptor antagonist NBI-34041: preclinical and clinical data suggest safety and efficacy in attenuating elevated stress response. Neuropsychopharmacology 32(9): 1941–1949
Jahn H, Schick M, Kiefer F, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K (2004) Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 61(12): 1235–1244
Kaidanovich-Beilin O, Milman A, Weizman A, Pick CG, Eldar-Finkelman H (2004) Rapid antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on beta-catenin in mouse hippocampus. Biol Psychiatry 55(8): 781–784
Kato T, Iwamoto K, Kakiuchi C, Kuratomi G, Okazaki Y (2005) Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. Mol Psychiatry 7: 622–630
Keck ME, Welt T, Muller MB et al (2003) Reduction of hypothalamic vasopressinergic hyperdrive contributes to clinically relevant behavioral and neuroendocrine effects of chronic paroxetine treatment in a psychopathological rat model. Neuropsychopharmacology 28(2): 235–243
Keller M, Montgomery S, Ball W et al (2006) Lack of efficacy of the substance P(neurokinin 1 receptor) antagonist aprepitant in the treatment of major depressive disorder. Biol Psychiatry 59(3): 216–223
Kempermann G, Wiskott L, Gage FH (2004) Functional significance of adult neurogenesis. Curr Opin Neurobiol 14(2): 186–191
Khakh B, North A (2006) P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. Nature 442(7102): 527–532
Kitano H (2004) Biological robustness. Nature Rev Genet 5: 826–837
Kraft J, Peters E, Slager S, Jenkins G, Reinalda M, McGrath P, Hamilton S (2006) Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. Biol Psychiatry 61(6): 734–742
Kramer MS, Cutler N, Feighner J et al (1998) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. Science 281(5383): 1640–1645
Krömer S, Keßler M, Milfay D et al (2005) Identification of glyoxalase-I as a protein marker in a mouse model of extremes in trait anxiety. J Neurosci 25: 4375–4384
Landgraf R (2006) The involvement of the vasopressin system in stress-related disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 5(2): 167–179
Lu X, Barr AM, Kinney JW, Sanna P, Conti B, Behrens MM, Bartfai T (2005a) A role for galanin in antidepressant actions with a focus on the dorsal raphe nucleus Proc Natl Acad Sci USA 102(3): 874–879
Lu X, Mazarati A, Sanna P, Shinmei S, Bartfai T (2005b) Distribution and differential regulation of galanin receptor subtypes in rat brain: effects of seizure activity. Neuropeptides 39(3): 147–152
Lucae S, Salyakina D, Barden N et al (2006) P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder. Hum Mol Genet 15: 2438–2445
Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. J Neurosci 20(24): 9104–9110
Mayer JP, Klumpers L, Maslam S, de Kloet ER, Joels M, Lucassen PJ (2006) Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalises the corticosterone-induced reduction of adult hippocampal neurogenesis.–J Neuroendocrinol 18(8): 629–631
Mirescu C, Peters JD, Noiman L, Gould E (2006) Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids. Proc Natl Acad Sci USA 103(50): 19170–19175
Müller MB, Holsboer F (2006) Mice with mutations in the HPA-system as models for symptoms of depression. Biol Psychiatry 59(12): 1104–1115
Müller MB, Zimmermann S, Sillaber I et al (2003) Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. Nature Neurosci 6: 1100–1107

8

Murck H, Held K, Ziegenbein M, Kunzel H, Holsboer F, Steiger A (2004) Intravenous administration of the neuropeptide galanin has fast antidepressant efficacy and affects the sleep EEG. Psychoneuroendocrinology 9: 1205–1211

Nickel T, Sonntag A, Schill J et al (2003) Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. J Clin Psychopharmacol 23 (2): 155–168

O'Donnell J, Zhang H (2004) Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4). Trends Pharmacol Sci 25(3): 158–163

Palmiter RD, Erickson JC, Hollopeter G, Baraban SC, Schwartz MW (1998) Life without neuropeptide Y. Recent Prog Horm Res 53: 163–199

Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, Klein PS (2003) GSK-3alpha regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. Nature 423(6938): 435–439

Rajkowska G, Miguel-Hidalgo J, Wei J et al (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. Biol Psychiatry 45(9): 1085–1098

Redrobe JP Dumon I, Fournier A, Quirion R (2002) The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY-induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. Neuropsychopharmacology 26(5): 615–624

Refojo D, Echenique C, Müller M et al (2005): CRH activates ERK1/2 MAPK in specific brain areas. Proc Natl Acad Sci USA 102: 6183–6188

Reul JM, Stec I, Soder M, Holsboer F (1993) Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. Endocrinology 133(1): 312–320

Roy M, David N, Cueva M, Giorgetti M (2007) A study of the involvement of melanin-concentrating hormone receptor 1 (MCHR1) in murine models of depression. Biol Psychiatry 61(2): 174–180

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al and STAR*D Study Team (2006) Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 354(12): 1231–1242

Santarelli L, Saxe M, Gross C et al (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science 301(5634): 805–809

Saunders MA, Liang H, Li WH (2007) Human polymorphism at microRNAs and microRNA target sites. Proc Natl Acad Sci USA 104(9): 3300–3305

Shimazaki T, Yoshimizu T, Chaki S (2006) Melanin-concentrating hormone MCH1 receptor antagonists: a potential new approach to the treatment of depression and anxiety disorders. CNS Drugs 20(10): 801–811

Sheline YI (2000) 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. Biol Psychiatry 48(8): 791–800

Swanson CJ, Blackburn TP, Zhang X et al (2005) Anxiolytic- and antidepressant-like profiles of the galanin-3 receptor (Gal_3) antagonists SNAP 37889 and SNAP 398299. Proc Natl Acad Sci USA 102(48): 17489–17494

Steiger A (2003) Sleep and endocrine regulation. Front Biosci 8: s358–s376

Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC et al (2004) Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. Biol Psychiatry 56(9): 640–650

Temsamani J, Vidal P (2004) The use of cell-penetrating peptides for drug delivery. Drug Discov Today 9(23): 1012–1019

Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ (2006) Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. Nature Neurosci 4: 519–525

Uys JD, Muller CJ, Marais L, Harvey BH, Stein DJ, Daniels WM (2006) Early life trauma decreases glucocorticoid receptors in rat dentate gyrus upon adult re-stress: reversal by escitalopram. Neuroscience 137(2): 619–625

van der Greef J, Hankemeier T, McBurney RN (2006) Metabolomics-based systems, biology and personalized medicine: moving towards n = 1 clinical trials? Pharmacogenomics 7(7): 1087–1094

Vezzani A, Sperk G, Colmers WF (1999) Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. Trends Neurosci 22(1): 25–30

Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, Szyf M (2005) Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. J Neurosci 25(47): 11045–11054

Wehrle R, Kaufmann C, Wetter TC, Holsboer F, Auer D, Pollmächer T, Czisch M (2007) Functional microstates within human REM sleep: first evidence from fMRI of a thalamocortical network specific for phasic REM periods. Eur J Neurosci 25(3): 863–871

Williams AG, Girard C, Jui D, Sabina A, Katz DL (2005) S-adenosylmethionine (SAMe) as treatment for depression: a systematic review.–Clin Invest Med 28(3): 132–139

Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. J Psychiatr Res 3: 171–181

Von der Signalübertragung zur psychischen Funktion

9 Neurotransmitter und Modulatoren

Aminosäuren

Wulf Hevers und Hartmut Lüddens

Die Signalübertragung an der chemischen Synapse beginnt mit der Freisetzung eines chemischen Überträgerstoffs, dem Neurotransmitter, an der präsynaptischen Membran, der auf der gegenüberliegenden postsynaptischen Seite an spezifische Rezeptoren bindet. Es gibt für alle bisher bekannten Neurotransmitter unterschiedliche Rezeptoren, sodass derselbe Transmitter andersartige Wirkungen an verschiedenen Synapsen hervorrufen kann. Die wichtigsten Neurotransmitter im Zentralnervensystem (ZNS) der Vertebraten werden von den Aminosäuren (AS) Glutamat, γ-Aminobuttersäure (GABA) und Glycin gebildet. Dabei werden erregende Signale durch L-Glutamat und bedingt auch durch L- und D-Aspartat vermittelt. Der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS ist GABA, ausgenommen das Rückenmark und der Hirnstamm, in denen schwerpunktmäßig Glycin die Inhibition vermittelt.

9.1 Stoffwechsel der Aminosäuren

9.1.1 Glutamat

L-Glutamat ist der wichtigste **exzitatorische Neurotransmitter** im ZNS. Diese körpereigene, nichtessenzielle AS ist auch Grundgerüst für die Synthese von L-Aspartat und GABA und indirekt an der Bildung von D-Aspartat und Serin als Ausgangsstoff für die Glycinsynthese beteiligt.

Synthese durch Transaminierung

Das Grundgerüst von Glutamat stammt nicht ausschließlich, aber weitgehend aus dem Glucoseabbau, der Glykolyse, die über Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A führt. Dieses wird im Citratzyklus zu α-Ketoglutarat umgewandelt, dem Grundbaustein von Glutamat. Eine Aminotransferase überträgt reversibel eine Aminogruppe auf α-Ketoglutarat, und es entsteht Glutamat. Dieser Vorgang wird als Transaminierung bezeichnet und benötigt Pyridoxal-5-phosphat (PLP) als Kofaktor (Abb. 9.1a). Eine Übersicht des AS-Stoffwechsels geben Lehrbücher der Biochemie (wie z. B. Stryer et al. 2002; Details bei Peng et al. 1993).

Desaminierung von Glutamin

Ein zweiter Bildungsweg ist die ATP-abhängige Desaminierung von Glutamin durch Glutaminase. Jedoch muss dieses Glutamin zuvor durch die Glutaminsynthetase aus Glutamat synthetisiert werden, sodass insgesamt kein zusätzliches Glutamat entsteht (Abb. 9.1b). Dem Konzept des Glutaminzyklus zufolge wird das synaptisch freigesetzte Glutamat von Gliazellen aufgenommen und in das biologisch inaktive Glutamin umgesetzt. Die Glutaminsynthetase wurde v. a. in Gliazellen, nicht jedoch in Neuronen immunhistochemisch nachgewiesen. Dagegen ist das abbauende Enzym Glutaminase in synaptischen Nervendigungen konzentriert. Das aus den Gliazellen transportierte Glutamin steht den Nervenzellen daher kurzfristig für eine schnelle Glutamatsynthese zur Verfügung. Dieser Kreislauf wurde in vitro nachgewiesen, jedoch stehen Nachweise für seine Rolle in vivo aus (zusammenfassende Diskussion: Danbolt 2001).

Neusynthese von Glutamat

Die ubiquitäre Neusynthese von Glutamat ist eine dritte Möglichkeit. Da das Enzym Glutamatdehydrogenase neueren Arbeiten zufolge in den Nervenendigungen vorkommt, kann Glutamat direkt in der Synapse aus α-Ketoglutarat und einer NH_4-Gruppe unter Beteiligung von NADPH gebildet werden. Dieser Weg macht Neurone unabhängiger von einer glialen Glutaminversorgung (Abb. 9.1c; Hassel u. Brathe 2000; McKenna et al. 2000),

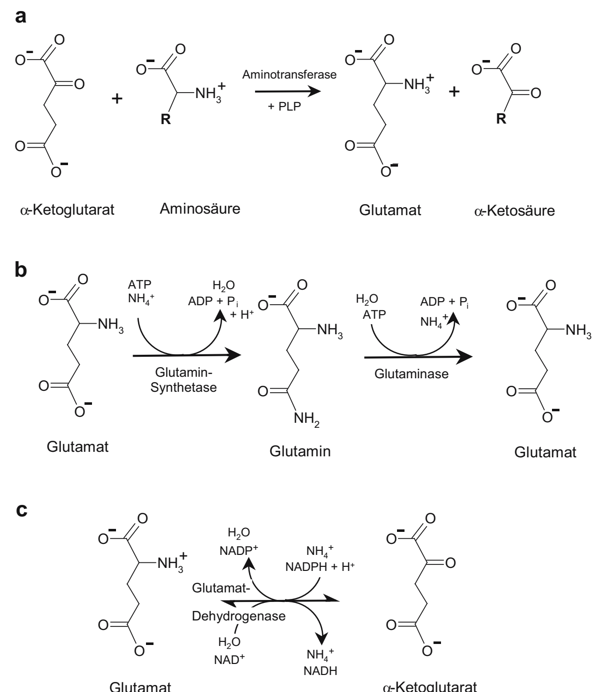


Abb. 9.1. Synthesewege für Glutamat. **a** Aufbau von Glutamat ausgehend von α-Ketoglutarat, in Neuronen meist durch Transaminierung. **b** Das ausgeschüttete Glutamat wird im Glutaminzyklus der Gliazellen umgewandelt und steht den Neuronen als Glutamin zur Verfügung. **c** Neusynthese von Glutamat in der Synapse durch die Glutamatdehydrogenase unter Verwendung von NH_4^+ und NADPH. Der Abbau von Glutamat erfordert NAD^+ als Oxidationsmittel. *PLP* Pyridoxal-5-phosphat, *NAD* Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid, *NADP* NAD-Phosphat, + oxidiert, *H* reduziert

ist aber durch den Verbrauch von NADPH mit hohen energetischen Kosten verbunden.

9.1.2 GABA

Synthese

Ausgangsstoff für die GABA-Synthese ist L-Glutamat (s. oben). Durch Glutamatdecarboxylase (GAD) entsteht unter Abspaltung von CO_2 GABA (Abb. 9.2). Auch hierzu wird PLP als Kofaktor benötigt. Die hohe Anreicherung von GAD in Präparationen synaptischer Vesikel, so genannten Synaptosomen, deutet darauf hin, dass die Synthese überwiegend in axonalen Endigungen und nicht im Zytoplasma erfolgt. Wahrscheinlich ist auch hier Glutamin der Ausgangsstoff (Peng et al. 1993).

Isoformen von GAD

Bisher sind zwei Isoformen von GAD als Produkte verschiedener Gene bekannt. Sie werden nach ihrem Molekulargewicht GAD_{65} (65 kDa) und GAD_{67} (67 kDa) benannt. GAD_{65} ist in höheren Konzentrationen in Nervenendigungen zu finden, wo es in seiner nichtaktivierten Form z. T. an der Membran der synaptischen Vesikel verankert ist. GAD_{67} ist dagegen gleichmäßig in der Zelle verteilt und liegt überwiegend als aktiviertes Enzym, gesättigt mit PLP, vor (Übersicht zu den GAD-Formen: Martin u. Rimvall 1993). Wird GAD_{67} in einer transgenen Mauslinie funktionell ausgeschaltet ($GAD_{67}^{-/-}$), treten hohe postnatale Morbidität und Gaumenspalten auf. GAD_{67} wird also bereits während der Entwicklung benötigt. Wird dagegen GAD_{65} ausgeschaltet ($GAD_{65}^{-/-}$), treten kaum morphologische oder verhaltensmäßige Auffälligkeiten auf. Allerdings wird die normale synaptische inhibitorische Aktivität bei anhaltender Stimulation deutlich reduziert. Dies weist darauf hin, dass eine kurzfristige Aktivierbarkeit von GAD_{65} eine schnelle Auffüllung der synaptischen Vesikel gewährleistet.

Abbau von GABA

Der Abbau von GABA erfolgt mittels GABA-Aminotransferase, die sowohl in Neuronen als auch in Gliazellen nachgewiesen wurde. Sie überträgt die Aminogruppe auf α-Ketoglutarat, wodurch Glutamat und Succinylsemialdehyd entstehen. Letzterer wird zu Succinat oxidiert (Abb. 9.2) (Übersicht zum GABA-Stoffwechsel: Waagepetersen et al. 1999).

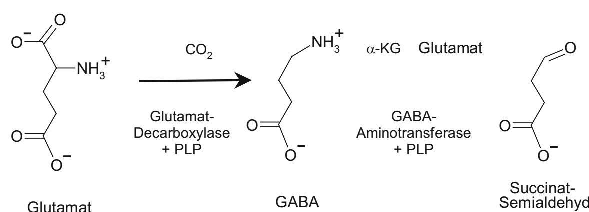


Abb. 9.2. Syntheseweg für GABA. Der Aufbau von GABA erfolgt vom Glutamat ausgehend durch die Glutamatdecarboxylase, der Abbau durch GABA-Aminotransferase führt wieder zurück zum Glutamat. *PLP* Pyridoxal-5-phosphat, *α-KG* 2-Ketoglutarat

9.1.3 Glycin

Neben GABA ist Glycin der wichtigste **inhibitorische Neurotransmitter**, v. a. im Hirnstamm und im Rückenmark. Glycin ist darüber hinaus in Bulbus olfactorius, Mittelhirn, Zerebellum und Kortex an der Verarbeitung sensomotorischer Informationen beteiligt. Eine weitere Rolle spielt es als hochaffiner Ligand eines Glutamatrezeptorsubtyps, dem **NMDA-Rezeptor** (▶ 9.3.1).

Biosynthesewege

Für die Synthese von Glycin sind zwei Wege relevant: Der Hauptanteil wird aus Serin durch das Enzym Serin-Hydroxymethyltransferase synthetisiert. Dabei wird aus einem Intermediärprodukt der Glykolyse, 3-Phosphohydroxypyruvat, durch Transaminierung 3-Phosphoserin gebildet und zu Serin hydrolysiert. Dieses wird unter Bildung von Methylentetrahydrofolat zu Glycin verkürzt (Abb. 9.3a). Die übertragene Aminogruppe stammt aus der Umwandlung von Glutamat zu α-Ketoglutarat. Ein weiterer Weg erfolgt über die Transaminierung von Glyoxylat durch eine Aminotransferase, wieder unter Beteiligung von PLP (Abb. 9.3b).

Abbau und Wiederaufnahme

Die Verstoffwechselung von Glycin im Nervengewebe ist bisher nicht eindeutig geklärt. Da Glycin ein Zwischenprodukt u. a. in der Purin-, Häm-, Glutathion-, Serin-, Aspartat-, Cholin- und Proteinsynthese ist, gibt es vielfältige Abbauwege. Neuere Arbeiten deuten darauf hin, dass ein entscheidender Anteil des synaptisch ausgeschütteten Glycins durch neuronale Transporter aufge-

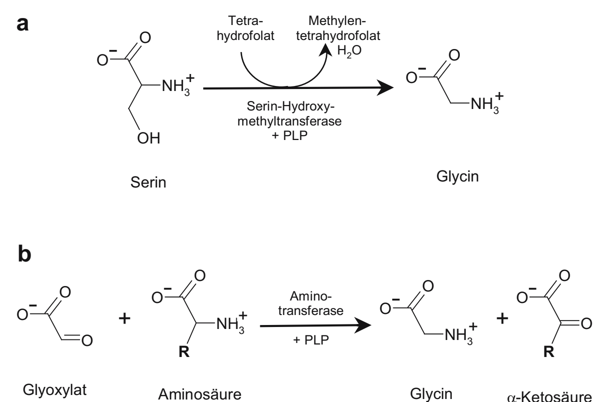


Abb. 9.3. Synthesewege für Glycin. **a** Glycinsynthese durch Verkürzung von Serin, **b** Glycinsynthese durch Transaminierung von Glyoxylat. *PLP* Pyridoxal-5-phosphat

nommen und direkt wieder in synaptische Vesikel eingeschleust wird.

9.2 Aktive Transportmechanismen aus dem synaptischen Spalt

Die Neurotransmitterkonzentrationen im synaptischen Spalt liegen während der Ausschüttung im Bereich von einigen 100 µM bis zu über 1 mM. Diese Konzentrationen müssen insbesondere für schnell wirkende Transmitter wieder effizient verringert werden, sonst würden sie zu einer anhaltenden tonischen Aktivierung von Rezeptoren führen und durch Diffusion weitere Rezeptoren in der näheren Umgebung der Synapse unspezifisch aktivieren. Eine zeitgetreue Signalübertragung wäre nicht möglich, im Falle von Glutamat wäre die Wirkung neurotoxisch. Im Gegensatz zu Acetylcholin ist für die hier vorgestellten AS kein extrazelluläres, abbauendes Enzym entsprechend der Acetylcholinesterase vorhanden; die Beseitigung erfolgt über hochaffine Transporter. Allen Transportern ist funktionsgemäß gemeinsam, dass der Prozess nur indirekt ATP-abhängig ist, weil er sich des elektrochemischen Gradienten für Na^+, der durch die Na^+-K^+-ATPase aufrechterhalten wird, als treibender Kraft bedient.

9.2.1 Glutamataufnahme

Glutamattransporter sind weitgehend spezifisch für L-Glutamat; sie transportieren aber auch L- und D-Aspartat. Dabei wird unter Ausnutzung des Na^+/K^+-Gradienten ein Glutamatmolekül gemeinsam mit einem H^+- und drei Na^+-Ionen im Austausch gegen ein K^+-Ion in die Zelle transportiert.

Subtypen des Glutamattransporters

Für Glutamat sind bisher fünf Transportersubtypen bekannt, die als EAAT1–5 (*excitatory amino acid transporter*) bezeichnet werden. Die auch anzutreffenden Bezeichnungen GLAST (Glutamat-Aspartat-Transporter, EAAT1), GLT (Glutamattransporter, EAAT2) und EAAC1 (*excitatory amino acid carrier*, EAAT3) sind wenig relevant, da sie keine funktionellen Unterschiede reflektieren. Die AS-Identität der EAAT untereinander liegt bei 50–60% und bei 30–40% im Vergleich zu Transportern für neutrale AS (z. B. Alanin, Serin oder Cystein). Die molekulare Struktur der EAAT1–5 ist bisher nicht vollständig geklärt. N- und C-Terminus liegen intrazellulär. Sie besitzen mindestens sechs, wahrscheinlich aber acht Transmembranregionen (TM1–8). Zwischen TM3 und TM4 liegt ein großer intrazellulärer Bereich, ebenso zwischen TM6 und TM7. Die Topologie jenseits der TM6-Region ist jedoch umstritten. Einige Struktur-Funktions-Beziehungen wurden durch Punktmutationen angedeutet (Danbolt 2001). Nach heutigem Wissen bilden wahrscheinlich Homopentamere einen funktionalen Transporter.

Gewebeverteilung

Die verschiedenen Transporterisoformen sind im ZNS unterschiedlich lokalisiert. EAAT1 und EAAT2 sind in den Gliazellen des ZNS weit verbreitet. Sie repräsentieren die wichtigsten Transporter mit bis zu 21.000 Molekülen pro $µm^3$ in Bereichen des Hippokampus und im Zerebellum (dort finden sich ca. 2000 EAAT4-Moleküle pro $µm^3$). Sie sind besonders in feinen Fortsätzen der Gliazellen anzutreffen, in denen die Glutaminsynthetase lokalisiert wurde (Glutaminzyklus). EAAT3 findet sich in den Neuronen des ZNS. Obwohl direkte Evidenzen für eine neuronale Glutamatwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt schwach sind, belegen neuere Arbeiten indirekt die Relevanz der neuronalen Rückaufnahme über Glutamattransporter. Werden diese in kultivierten Zellen gehemmt, reicht Glutamin alleine nicht aus, um die vesikulären Glutamatkonzentrationen aufrechtzuerhalten (Waagepetersen et al. 2005). Arbeiten, die die unterschiedliche Bedeutung von neuronaler Rückaufnahme, z. B. durch EAAT3, im Vergleich zur Resynthese durch die Glutaminsynthetase in vivo adressieren, stehen allerdings aus. Weiterhin werden Funktionen von EAAT3, z. B. bei der Glutamataufnahme für die GABA- oder neuronale Glutathionsynthese, diskutiert (Nieoullon et al. 2006). EAAT4 ist weitgehend auf das Zerebellum beschränkt und EAAT5 auf die Retina. Eine Besonderheit dieser beiden ist, dass sie eine geringe Glutamat- und Na^+-abhängige Transportrate, dafür aber eine hohe Cl^--Leitfähigkeit besitzen. Die physiologische Rolle dieser letztendlich funktionellen Cl^--Kanäle bleibt bisher unklar (Slotboom et al. 2001).

9.2.2 GABA-Aufnahme

Subtypen des GABA-Transporters

Auch die GABAerge Neurotransmission wird durch die Wiederaufnahme des Transmitters aus dem synaptischen Spalt beendet. Bisher sind vier verschiedene GABA-Transporter bekannt: GAT1–3 und BGT-1 (Betain/GABA-Transporter). (Bei Mäusen wird BGT-1 oft GAT2 genannt, wodurch die Nomenklatur nicht immer eindeutig ist.) GABA-Transporter bilden mit den Taurin- und Kreatintransportern eine Unterfamilie der Na^+/Cl^--abhängigen Neurotransmittertransporter, zu denen auch die Glycin-, Monoamin- und Prolintransporter gehören. Die AS-Identität von GAT1 zwischen Ratte, Maus und Mensch beträgt 97%, zwischen GAT1, GAT2 und GAT3 einer Spezies dagegen 50–70%. Alle Transporter dieser Familie sind durch zwölf Transmembranregionen (TM1–12) charakterisiert, deren Rolle bisher nur ungenügend verstanden ist. N- und C-terminales Ende befinden sich intrazellulär und enthalten potenzielle Phosphorylierungsstellen. Unter

Ausnutzung des Na^+/K^+-Gradienten über der Zellmembran wird jedes GABA-Molekül gemeinsam mit zwei Na^+-Ionen und einem Cl^--Ion in die Zelle transportiert. Untersuchungen der Struktur-Funktions-Beziehungen bei GAT1 legen nahe, dass Strukturen der TM1-Region an der Na^+- und Cl^--Abhängigkeit der Transportfunktion beteiligt sind. Dabei ist die Cl^--Abhängigkeit für GAT1 groß, aber nur moderat für GAT2 und GAT3.

Der genaue Zusammenhang zwischen der Ionensensitivität der Transporter und der GABA-Translokation über die Membran wird kontrovers diskutiert. Zwischen TM3 und TM4 tritt eine größere extrazelluläre Schleife auf, in der ein einzelnes Tyrosin an Position 140 in GAT1 essenziell für den GABA-Transport ist. Darüber hinaus beeinflussen die drei extrazellulären Bereiche zwischen TM5 und TM6, TM7 und TM8 sowie TM9 und TM10 die Transportraten bzw. Bindungsaffinitäten für GABA (Nelson 1998; Palacin et al. 1998; Soudijn u. van Wijngaarden 2000).

Gewebeverteilung

GAT1 und GAT3 werden spezifisch im ZNS exprimiert, GAT2 dagegen auch im peripheren Gewebe. GAT1 stellt wahrscheinlich den wichtigsten neuronalen Transporter dar. Seine Verteilung deckt sich mit der der GABA-Rezeptoren und des synthetisierenden Enzyms GAD. Schwerpunkte der Expression sind Zerebellum, Hippokampus und Striatum. In Übereinstimmung mit den Charakteristika neuronaler Transporter besitzt GAT1 eine hohe Spezifität für GABA, während β-Alanin und Taurin so gut wie nicht transportiert werden. Allerdings wird ihre neuronale Verteilung kontrovers diskutiert, da auch neuere Arbeiten GAT1 regions- und speziesabhängig in Gliazellen beschreiben (zur Diskussion: Pow et al. 2005). Die GAT3-Verteilung ist übereinstimmend als komplementär zu der von GAT1 mit Schwerpunkten in Rückenmark, Hirnstamm, Thalamus und Hypothalamus beschrieben. GAT3 transportiert auch β-Alanin und Taurin, was eher den glialen Transportern mit einer hohen β-Alanin-Sensitivität entspricht. Er ist jedoch insensitiv gegenüber verschiedenen glialen Transportinhibitoren; auch mRNA-Studien lokalisierten ihn vorwiegend in Neuronen. Die pharmakologischen Eigenschaften von GAT2 stimmen gut mit den Eigenschaften glialer Transporter überein (Schousboe 2000). GAT2-Expression ist jedoch auf wenige Bereiche des adulten ZNS beschränkt und zudem stark entwicklungsabhängig. Somit bleibt die Identität des glialen Transporters noch offen. BGT-1 ist außer im ZNS auch im peripheren Gewebe weit verbreitet. Er besitzt eine bei den anderen GAT nicht anzutreffende Betaintransportfähigkeit. Seine physiologische Relevanz liegt wahrscheinlich in der Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts.

9.2.3 Glycinaufnahme

Glycintransporter gehören zur Familie der Prolin-, Monoamin- und GABA-Transporter mit zwölf Transmembranregionen und zytoplasmatischen N- und C-terminalen Enden. Bisher sind zwei Glycintransporter mit unterschiedlicher Verteilung bekannt: GLYT-1 und GLYT-2.

Verbreitung der Glycintransporter

GLYT-1 sind weitläufig in den Gliazellen aller Hirnregionen verteilt. Sie finden sich in Regionen wie Kortex, Hippokampus oder Thalamus, in denen Glycin keine bekannte Rolle als alleiniger Neurotransmitter spielt, aber als Kotransmitter an der Aktivierung des NMDA-Subtyps der Glutamatrezeptoren (▶ 9.3.1) beteiligt ist. Immunhistochemische Daten belegen die Anwesenheit von GLYT-1 nicht nur in Gliazellen, sondern auch in Subpopulationen glutamaterger Neurone (Cubelos et al. 2005). GLYT-2 finden sich dagegen in den präsynaptischen Axonterminalen direkt gegenüber von postsynaptischen Glycinrezeptoren. GLYT-2 weisen daher eine ähnliche Verteilung wie diese auf, mit einem Schwerpunkt in Hirnstamm, Zerebellum und Rückenmark. Daraus resultiert die Hypothese, dass GLYT-2 als primärer neuronaler Transporter an glycinergen Synapsen auftritt, während GLYT-1 als glialer und z. T. neuronaler Transporter die extrazelluläre Glycinkonzentration in weiteren Bereichen auch an NMDA-Rezeptoren reguliert. Anhand transgener Mäusestämme wurde dies zunächst für GLYT-2 und zwischenzeitlich auch für GLYT-1 bestätigt (Eulenburg et al. 2005).

Mit GLYT verbundene Krankheitsbilder

Die in Abwesenheit von GLYT-2 auftretenden spastischen Bewegungen und der Muskeltremor ähneln dem bekannten Krankheitsbild der **Hyperekplexie**. Sie wurden auf eine reduzierte synaptische Inhibition aufgrund verringerter Glycinfreisetzung aus synaptischen Vesikeln zurückgeführt. Dies bedeutet, dass GLYT-2 ursächlich für die Wiederaufnahme des Transmitters und dessen Wiederverwendung in präsynaptischen Axonterminalen ist. In Abwesenheit von GLYT-1 zeigten Tiere dagegen einen allgemeinen Hypotonus und Atemstörungen, wie sie auch von der Glycinenzephalopathie her bekannt sind. Die Symptome wurden auf eine erhöhte extrazelluläre Glycinkonzentration und dadurch bedingte Inhibition zurückgeführt. Dies bedeutet, dass GLYT-1 auch in Bereichen, in denen GLYT-2 vorhanden ist, die extrazellulären Glycinkonzentrationen reguliert. Die Rolle der Glycintransporter für die Glycinhomöostase an glutamatergen Rezeptoren des NMDA-Typus konnte durch pharmakologische Inhibition des GLYT-1 mit Sarcosin(*N*-methyl-glycin)-Derivaten und Untersuchungen an GLYT-1-defizienten Mäusen bestätigt werden. Die unter beiden Bedingungen reduzierte Glycinrückaufnahme bedingt eine Potenzierung von NMDA-Antworten. Daher könnte GLYT-1 auch

ein pharmakologisches Ziel bei glutamatergen Störungen, wie sie z. B. bei der Schizophrenie vermutet werden, darstellen.

9.3 Aminosäurerezeptoren

Ganz allgemein lassen sich Rezeptoren für Neurotransmitter in zwei Klassen unterteilen:
- metabotrope und
- ionotrope.

Bei **metabotropen** Rezeptoren aktiviert die Bindung des Liganden eine intrazelluläre Signalkaskade, indem der Rezeptor ein GTP-bindendes-Protein, kurz **G-Protein** genannt, aktiviert. Abhängig von dem gekoppelten G-Protein werden hierdurch die Konzentrationen verschiedener intrazellulärer Botenstoffe wie z. B. Ca^{2+} und zyklische Nukleotide (cAMP, cGMP) beeinflusst. Ihre Wirkungen liegen zeitlich im Bereich einiger Millisekunden (> 10 ms) bis Sekunden. Bei **ionotropen** Rezeptoren ist die Rezeptorstruktur an einen inhärenten Ionenkanal gekoppelt, weshalb sie auch als **ligandengesteuerte Ionenkanäle** bezeichnet werden. Dabei induziert die präsynaptische Transmitterfreisetzung direkt ein postsynaptisches elektrisches Signal, weshalb die Signalübertragung zwischen den Nervenzellen im Bereich einer Millisekunde erfolgt.

Die bekanntesten Rezeptoren für Glutamat, GABA und Glycin sind typische Vertreter ligandengesteuerter Ionenkanäle. Über diese vermitteln sie ihre schnellen erregenden bzw. hemmenden Wirkungen. Glutamat und GABA sind darüber hinaus über G-Protein-gekoppelte metabotrope Rezeptoren an modulatorischen Prozessen beteiligt. Anzumerken ist aber, dass GABA und Glycin nicht ausschließlich inhibitorisch wirken. Ihr Effekt wird durch den Chloridgehalt im Inneren der Zelle bestimmt, der z. B. während der frühen Embryonalentwicklung aufgrund der differenziellen Expression verschiedener Cl^--Transporter hoch ist (Payne et al. 2003). In diesem Fall rufen GABA und Glycin einen depolarisierenden Cl^--Ausstrom hervor, sodass insbesondere während der Embryonalentwicklung bis hin zum Neugeborenen exzitatorische Wirkungen möglich sind (Ben-Ari 2002).

9

9.3.1 Ionotrope Glutamatrezeptoren

L-Glutamat vermittelt seine schnellen exzitatorischen Wirkungen im Vertebraten-ZNS über drei Gruppen ionotroper Rezeptoren (iGluR), die anhand ihrer Sensitivität gegenüber spezifischen Agonisten unterschieden werden (Dingledine et al. 1999).
- **AMPA-Rezeptoren** werden selektiv durch ein synthetisches Analogon des Quisqualats, α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA), stimuliert. Sie reagieren auch auf Kainat, einem natürlichen Inhaltsstoff der Rotalge *Digenea simplex,* mit einem langsamen nichtdesensitivierenden Rezeptorstrom.
- **Kainatrezeptoren** reagieren im Gegensatz dazu auf den Agonisten mit einer sehr schnellen Rezeptorantwort und werden kaum oder gar nicht durch AMPA aktiviert.
- **NMDA-Rezeptoren** bilden eine dritte und in mancher Hinsicht besondere Klasse: Sie werden selektiv durch das synthetische AS-Derivat *N*-Methyl-D-Aspartat (NMDA) stimuliert.

Insgesamt sind 16 verschiedene Untereinheiten (UE) der iGluR bekannt: $GluR_{1-4}$ bilden die AMPA-, $GluR_{5-7}$, KA_1 und KA_2 die Kainat- sowie NR1, NR2A-D, NR3A und -B die NMDA-Rezeptoren. Entgegen ursprünglichen Annahmen bilden vier UE einen funktionellen Rezeptor.

In Analogie zu den ionotropen Glycin- und GABA-Rezeptoren waren für alle UE vier Transmembranregionen TM1–TM4 postuliert worden, aber nun ist erwiesen, dass nur TM1, TM3 und TM4 die ganze Membran durchziehen. Dagegen formt die TM2-Region von der zytoplasmatischen Seite her eine hydrophobe Schleife, sodass der N-Terminus dieser Rezeptoren extrazellulär und der C-Terminus intrazellulär liegt. Die intramembranäre Schleife ist an der Bildung der eigentlichen Kanalpore beteiligt und bestimmt die **Ionenselektivität** der verschiedenen iGluR. Zwei voneinander getrennte, extrazelluläre Regionen sind gemeinsam für die Ligandenerkennung verantwortlich. Dies sind die so genannte S_1-Region im N-Terminus und die S_2-Region gelegen zwischen TM3 und TM4. Innerhalb dieser S_1–S_2-Regionen bestimmen sieben AS weitgehend die Ligandenspezifität des jeweiligen Rezeptors.

Charakteristika von AMPA-Rezeptoren

AMPA-Rezeptoren besitzen Aktivierungs-, Desensitivierungs- und Deaktivierungskinetiken im Bereich von Millisekunden und vermitteln wahrscheinlich einen Großteil der schnellen exzitatorischen synaptischen Erregung. Sie repräsentieren einen relativ unspezifischen Na^+-Kanal, der auch K^+-Ionen passieren lässt. Sie werden durch die UE $GluR_{1-4}$ gebildet, jedoch ist nicht endgültig geklärt, ob sie als Homo- oder Heterooligomere im nativen Gewebe auftreten. Die meisten Neurone exprimieren mindestens zwei verschiedene UE, und indirekte Hinweise deuten auf Heterooligomere hin. Die aus $GluR_{1-4}$-UE gebildeten Rezeptoren weisen in Zellexpressionsystemen eine hohe Ca^{2+}-Permeabilität auf, die durch eine posttranslationale Modifikation weitgehend reduziert wird. Dabei wird auf der mRNA-Ebene das CAG-Kodontriplett, das für ein Glutamin in der TM2-Region kodiert, zu CGG editiert, das für ein Arginin steht (**Q/R-Editierung**). Dieses Editieren wurde unter den AMPA-Rezeptor-UE allerdings nur für die $GluR_2$ nachgewiesen.

Zellpopulationen mit Ca^{2+}-permeablen AMPA-Rezeptoren sind bekannt, doch die weitgehende Ca^{2+}-Impermeabilität nativer AMPA-Rezeptoren ist ein Hinweis auf eine weite Verbreitung von $GluR_2$. Allerdings wurde in den letzten Jahren deutlich, dass die Ca^{2+}-permeablen (und im Gegensatz zu NMDAR auch Zn^{2+}-permeablen) AMPA-Rezeptoren eine wichtige Rolle für die synaptische Plastizität spielen. Alternativ zu NMDAR vermitteln sie den Ca^{2+}-abhängigen Einbau und die Umverteilung synaptischer Glutamatrezeptoren, die für LTP- und LTD-Vorgänge wichtig sind. Auch werden Störungen der Q/R-Editierung, die zu vermehrten Ca^{2+}-permeablen AMPA-Rezeptoren führen, im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen der Motoneurone diskutiert (amyotrophe Lateralsklerose ALS, Muskelatrophien; Übersicht: Sprengel 2006). In diesem Kontext rücken auch die AMPA-assoziierten Proteine wie GRIP/ABP (Glutamatrezeptor-interagierendes Protein bzw. AMPA-Rezeptorbindeprotein), PICK1 (Protein interagierend mit C-Kinase) und insbesondere die vier bekannten TRAPs (Transmembran-AMPA-regulierendes Protein) immer mehr in den Vordergrund. Letztere sind an der Translokation synaptischer Rezeptoren und der Sensitivierung von AMPA-Rezeptoren beteiligt (Cull-Candy et al. 2006).

Eine weitere Besonderheit der AMPA-Rezeptoren ist das alternative mRNA-Splicing eines 38 AS umfassenden Teilstücks vor der letzten Transmembranregion. In Anwesenheit des Teilstücks zeigt die so genannte Flipvariante eine langsame Desensitivierung des Ionenstroms und bei lang anhaltender Applikation des Agonisten eine tonische Komponente. Die Flopvariante zeigt dagegen eine sehr schnelle Aktivierung und vollständige Desensitivierung. Die physiologische Rolle dieser beiden Formen ist bisher unbekannt. Die Varianten werden während der Entwicklung unterschiedlich exprimiert, wobei die Flipvariante schon pränatal auftritt, während die Flopvariante erst postnatal erscheint.

Charakteristika von Kainatrezeptoren

Die Rezeptoren für Kainat reagieren auf ihren Agonisten mit einem schnellen, desensitivierenden Rezeptorstrom. AMPA-Rezeptoren werden zwar auch durch Kainat stimuliert, jedoch desensitiviert dieser Strom nicht. Kristallographische Arbeiten bieten erste Einblicke in Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Bindungsdomänen der $GluR_{5/6}$ und $GluR_2$ bzw. der NR1 und könnten zur Entwicklung subtypspezifischer(er) Liganden beitragen (Mayer 2005). Trotz struktureller Gemeinsamkeiten koassemblieren die Untereinheiten der AMPA- und Kainatrezeptoren nicht miteinander, die assemblierten Rezeptoren können aber in derselben Zelle auftreten. Von Kainatrezeptoren vermittelte inhibitorische postsynaptische Auswärtsströme (*inhibitory postsynaptic currents*, IPSC) haben dabei eine kleine Amplitude und einen langsamen Zeitverlauf. Sie werden durch homomere $GluR_{5-7}$ oder durch heteromere Kombinationen mit den KA_1- und KA_2-UE gebildet.

Während $GluR_5$ ca. 40% Sequenzidentität mit $GluR_{1-4}$ aufweist, haben $GluR_{5-7}$ untereinander etwa 75%, KA_1 und KA_2 ca. 68% Sequenzidentität. Zwischen beiden Gruppen liegt sie bei ca. 45%. Sie werden in weiten Teilen des ZNS exprimiert mit Schwerpunkten in Kortex, limbischem System, Hippokampus und Zerebellum. Funktional sind sie auch in weiten Bereichen der Amygdala, des Rückenmarks und der Retina beschrieben. Insbesondere im Hippokampus ist eine differenzielle Verteilung der verschiedenen UE bekannt. Alternatives Splicing und RNA-Editierung tragen zur weiteren Vielfalt nativer Rezeptoren mit oft unbekannter Funktion bei (Box: Kainatrezeptorvarianten).

Box

Kainatrezeptorvarianten

Eine als $GluR_{5-1}$ bezeichnete Variante besitzt 15 zusätzliche AS im N-Terminus. Für $GluR_5$, $GluR_6$ und $GluR_7$ sind verschiedene Splicevarianten des C-Terminus bekannt, die an Interaktionen mit zellulären Transportproteinen beteiligt sind (Coussen et al. 2005). Für $GluR_5$ und $GluR_6$ ist eine Q/R-Editierung über den gleichen Mechanismus wie für $GluR_2$ beschrieben. Durch den AS-Austausch in der zweiten hydrophoben Schleife wird die Ca^{2+}-Permeabilität des gebildeten Kanals reduziert. Allerdings werden nur ca. 50–60% der $GluR_5$ und 70–95% der $GluR_6$ editiert. Dies geschieht in der späten embryonalen Phase ($GluR_6$) bzw. den ersten postnatalen Tagen ($GluR_5$). Für $GluR_6$ sind zwei weitere Varianten unbekannter Funktion mit einem Isoleucin/Valin- und Tyrosin/Cystein-Austausch in TM1 beschrieben, wobei $GluR_6$ mit Arginin, Valin und Cystein am weitesten verbreitet sind.
Unklar sind die Zusammenhänge zwischen den meist in vitro untersuchten homomeren Rezeptoren und den wahrscheinlich in vivo auftretenden heteromeren Rezeptoren, denn die genaue Rezeptorkomposition nativer Rezeptoren ist nicht bekannt. Die drei Rezeptoren $GluR_{5-7}$ können funktionelle homomere Rezeptoren bilden, die jedoch nur eine geringe Affinität zu Kainat haben. Treten sie mit KA_1 und KA_2, die selbst keine funktionalen homomeren Ionenkanäle bilden, zu heteromeren Rezeptoren zusammen, verändert sich deren Sensitivität gegenüber Kainat und AMPA.

Rolle von Kainatrezeptoren

Aufgrund fehlender spezifischer Liganden für Kainatrezeptoren ist deren Rolle bisher nur ansatzweise bekannt. Wahrscheinlich erfüllen sie zwei Funktionen:

- Postsynaptisch tragen sie zum exzitatorischen Potenzial bei. Trotz geringerer Amplituden als bei AMPA-Rezeptoren ist der vermittelte Gesamtstrom aufgrund

des langsameren Abklingens kaum geringer als der von AMPA-Rezeptoren. Kleinere Amplituden und langsamere Abfallzeiten der Rezeptorantworten sind nicht auf eine extrasynaptische Lokalisierung zurückzuführen. Die unterschiedlichen Kinetiken könnten eine besondere Rolle bei höherfrequenter Stimulation und der differenziellen Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, z. B. im Hippokampus, spielen (Steinhauser u. Gallo 1996).

- Präsynaptisch gibt es zahlreiche Hinweise auf eine Beteiligung von Kainatrezeptoren an einer präsynaptischen negativen Rückkopplung auf die Glutamat- und GABA- Ausschüttung (Chittajallu et al. 1999), wahrscheinlich durch Beteiligung an metabotropen Rezeptoren. Auch wurde gezeigt, dass die G-Protein-vermittelte Modulation eines Kaliumstroms in hippokampalen CA3-Zellen transgener $KA_2^{-/-}$-Mäuse fehlt, obwohl normale kainatinduzierte EPSP auftreten (Ruiz et al. 2005).

Charakteristika von NMDA-Rezeptoren

NMDA-Rezeptoren treten als Tetramere aus zwei NR1- und zwei NR2-UE auf. Dabei beinhaltet NR2 oder die Verbindungsstelle zwischen NR1 und NR2 die Glutamatbindungsstelle. NR1 besitzt dagegen die oben erwähnte Glycinbindungsstelle. Sie ist im Gegensatz zum Glycinrezeptor jedoch Strychnin-insensitiv. Die ursprünglich als NMDA-ähnlich bezeichnete UE NMDA-L wird inzwischen als NR3A gemeinsam mit der NR3B den NMDA-Rezeptoren zugerechnet (Chatterton et al. 2002; Cull-Candy et al. 2001) (▪ Box: NMDA-Rezeptorvarianten).

Wichtig für die NMDA-Rezeptoren ist eine spannungsabhängige Mg^{2+}-Blockade, die bei einem negativen Ruhemembranpotenzial den Kanal nahezu vollständig verschließt. Wird die postsynaptische Zelle ausreichend depolarisiert, wird die Mg^{2+}-Blockade geschwächt und der Kanal schließlich geöffnet. Dieser Mechanismus geht mit einer erhöhten Ca^{2+}-Permeabilität der NMDA-Rezeptoren einher, ist subtypabhängig und bedingt die besondere Bedeutung dieser Rezeptoren für die neuronale Plastizität. Während die AMPA/Kainat-Rezeptoren eine sehr schnelle Depolarisation der postsynaptischen Zelle bewirken, bedingen NMDA-Rezeptoren durch die erforderliche vorherige Depolarisation einen langsameren Rezeptorstrom. Die Aktivierung der NMDA-Rezeptoren erfolgt dabei im Bereich von 15–20 ms und, einmal aktiviert, verbleiben NMDA-Rezeptoren für einige 100 ms in diesem Zustand.

Selektive Antagonisten

Neben ihren typischen Agonisten sind die drei Rezeptorklassen durch ihre selektiven Antagonisten charakterisiert. Für die NMDA-Rezeptoren (mit Ausnahme der NR3) sind dies

- CPP – 3-(±-2-Carboxypiperazin-4-yl)propyl-1-phosphonsäure,
- D-AP5 oder auch APV – 2-Amino-5-phosphonovaleronsäure und
- D-AP7 – 2-Amino-7-phosphonoheptansäure.

Box

NMDA-Rezeptorvarianten

Von NR1 werden acht Varianten durch alternatives Splicing einer N-terminalen und zweier C-terminaler Regionen gebildet. Da der C-Terminus die Interaktion mit weiteren Proteinen, z. B. des Zytoskeletts, bestimmt, können durch die Splicevarianten verschiedene Lokalisierungen innerhalb einer Zelle bedingt sein.

Von den NR2 sind die vier Varianten NR2A–D bekannt, die gemeinsam mit NR1 verschiedene Heteromere bilden. NR2A wird ähnlich ubiquitär exprimiert wie NR1, besonders stark im adulten Vorderhirn und im Hippokampus. Sie fällt durch eine glycin- und Ca^{2+}-abhängige Desensitivierung und eine besonders schnelle Deaktivierung auf. Ihre Expression steigt mit zunehmendem Alter an und vermittelt eine vergleichsweise geringe Glycinsensitivität NR2A-enthaltender Rezeptoren. NR2B findet sich besonders im adulten Vorderhirn, aber nicht im Zerebellum. Treten verschiedene NR2 in demselben Neuron auf, dominiert eine anwesende NR2B funktionell. NR2C wird überwiegend im Zerebellum exprimiert. NR2B und NR2C vermitteln im Gegensatz zu NR2A eine hohe Glycinsensitivität. NR2D ist besonders im pränatalen und frühen postnatalen Hirn zu finden. NR2D-enthaltende Rezeptoren besitzen eine sehr langsame Deaktivierungskinetik und ebenso wie NR1/NR2C eine schwache Mg^{2+}-Blockade. Rezeptoren mit einer NR2A-UE zeichnen sich darüber hinaus durch eine hohe Zn^{2+}-Sensitivität aus, Rezeptoren mit einer NR2B-UE durch eine Polyaminbindungsstelle.

NR3A und NR3B weisen einige Besonderheiten auf: Während NR3A in Kortex, Hippokampus und Thalamus während der Entwicklung exprimiert wird, ist NR3B besonders in Motorneuronen des Rückenmarks und Hirnstamms anzutreffen. Sie bilden keine homomeren Rezeptoren. Wenn sie in Zellkultursystemen mit NR1 und -2 koexprimiert werden, werden kleinere NMDA-induzierte Ströme beobachtet. Gemeinsam mit NR1 bilden sowohl NR3A als auch NR3B glycinsensitive Kationenkanäle, die insensitiv gegenüber Glutamat und NMDA sind. Sie sind Ca^{2+}-impermeabel und werden durch D-Serin, nicht jedoch durch Mg^{2+}, MK-801 oder andere bekannte kompetitive Antagonisten inhibiert. Kultivierte zerebrokortikale Neurone zeigten glycininduzierbare Depolarisationen mit einer übereinstimmenden Pharmakologie. Die physiologische Rolle der beiden UE ist jedoch noch weitgehend unverstanden (Chatterton et al. 2002).

Antagonisten für Nicht-NMDA-Rezeptoren sind die Chinoxalinedione

- CNQX – 6-Cyano-7-nitrochinoxalin-2,3-dion,
- DNQX – 6,7-Dinitrochinoxalin-2,3-dion und
- NBQX – 6-Nitrosulfamoylbenzo(f)-chinoxalin-2,3-dion.

Während Letztere als generelle AMPA- und Kainatrezeptorantagonisten mit einer leichten Selektivität für AMPA-Rezeptoren bekannt sind, wurde kürzlich eine 100-fach höhere Selektivität von NBQX für AMPA-Rezeptoren beschrieben (Mayer et al. 2006). Neuere Entwicklungen wie die 2,3-Benzodiazepine GYKI52466 und insbesondere GYKI53655 und LY300168 stellen AMPA-selektive Antagonisten dar. Auch halogenierte Derivate von **Willardiin** zeigen subtypspezifischen Agonismus. So ist (*S*)-5-Fluorwillardiin ein AMPA-spezifischer Agonist, während (*S*)-5-Trifluormethylwillardiin den potentesten und (*S*)-5-Iodwillardiin den spezifischsten Kainatagonisten darstellt. Auch ATPA – (*R*,*S*)-2-Amino-3(3-hydroxy-5-*tert*-butylisoxazol-4-yl)propansäure – ist ein weitgehend selektiver Kainatrezeptoragonist. Weitere Substanzen wie SYM2081 sind zwar potente Liganden der Kainatrezeptoren, desensitivieren den Rezeptor aber schneller als sie ihn aktivieren. Sie wirken daher im Wesentlichen als funktionelle Antagonisten. Eine Übersicht der pharmakologischen Entwicklungen findet sich in Alt et al. (2004).

9.3.2 Metabotrope Glutamatrezeptoren

Die metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR) gehören zu den so genannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR). Sie bilden gemeinsam mit den $GABA_B$-Rezeptoren, einer Gruppe Ca^{2+}-sensitiver Rezeptoren und einigen olfaktorischen Rezeptoren die Klasse 3 (C) der GPCR. Diese weist nur eine geringe Ähnlichkeit (12% Sequenzidentität) mit der rhodopsinähnlichen Familie 1 der GPCR auf. Sie besitzen einen großen extrazellulären N-Terminus und einen intrazellulären C-Terminus. Dazwischen liegt die für alle GPCR typische 7-Transmembranregion. Der N-Terminus, der kristallisiert werden konnte, enthält die Bindungsstelle für Glutamat. Deren Besetzung bewirkt eine helikale Konformationsänderung, die den Rezeptor in einem aktivierten Zustand stabilisiert.

Rezeptorsubtypen

Bisher sind acht Rezeptorsubtypen identifiziert, die als $mGluR_{1-8}$ bezeichnet werden (Ferrugati u. Shigemoto 2006). Ein Austausch der N-Termini zwischen verschiedenen mGluR (1 vs. 2 und 4) verändert die Wirkung subtypspezifischer Agonisten, ohne die Verbindung zur intrazellulären Signalkaskade zu beeinflussen. Funktionell treten sie wahrscheinlich als Homodimere auf. Während die erste und die zweite intrazelluläre Schleife hochkonserviert sind, ist die dritte sehr variabel. Gemeinsam mit der vierten Schleife ist sie an der Interaktion mit spezifischen intrazellulären Signalkaskaden beteiligt, z. B. der Interaktion mit der Phospholipase C (PLC) oder dem spezifischen G-Protein. Vielfältige Interaktion mit intrazellulären Proteinen, z. B. den Zytoskelettproteinen Tubulin oder Arrestin, sind beschrieben. Wichtig sind die »Homer-Proteine«, die durch eine Interaktion am C-Terminus den Rezeptor mit verschiedenen intrazellulären Zielproteinen, wie z. B. dem Rezeptor für Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3), verbinden. Homer, das darüber hinaus auch mit Ryanodine-Rezeptoren und trp-Kanälen (transientes Rezeptorpotenzial) interagiert, wird im Zusammenhang mit pathologischen Veränderungen bei Alkoholismus, Stimulanzienabhängigkeit, Depression, aber auch Angsterkrankungen, Epilepsie und Schizophrenie diskutiert (Übersicht: Szumlinski et al. 2006).

Die gebildeten homodimeren Rezeptoren werden in drei Unterklassen eingeteilt (Tab. 9.1):

- die Subtypen $mGluR_{1\&5}$ bilden Gruppe I,
- $mGluR_{2\&3}$ die Gruppe II und
- $mGluR_{4,6,7\,\&\,8}$ die Gruppe III.

Die Rezeptoren der Gruppe I stimulieren über eine PLC die Freisetzung von IP_3 und Diacylgycerin (DAG). IP_3 führt zur Ca^{2+}-Freisetzung aus intrazellulären Speichern, während die DAG-gekoppelten Signalkaskaden bisher nur unvollständig verstanden sind. Sie finden sich in der Peripherie der postsynaptischen Strukturen und modulieren die Erregbarkeit der Zelle. Gruppe-II- und -III-Rezeptoren inhibieren über G_i die Adenylatcyclase (AC), wodurch die intrazelluläre cAMP-Konzentration reduziert wird. Sie bilden wahrscheinlich präsynaptische negative Rückkopplungsmechanismen nicht nur für die Glutamat-, sondern auch für die GABA-, Dopamin-, Adenosin- oder Serotoninfreisetzung. Sie werden im Zusammenhang mit zahlreichen pathologischen Erscheinungen diskutiert. $mGluR_3$ (Gruppe II) findet sich darüber hinaus auch auf Gliazellen und $mGluR_6$ (Gruppe III) ausschließlich in der Retina (Weitere Details finden sich bei Ferrugati u. Shigemoto 2006 und bei Cartmell u. Schoepp 2000).

9.3.3 Ionotrope GABA-Rezeptoren: iGABAR, $GABA_AR$

Die ionotropen GABA-Rezeptoren oder auch $GABA_AR$ gehören mit den nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR), den Glycinrezeptoren und dem $5\text{-}HT_3$-Subtyp der Serotoninrezeptoren zur uneinheitlichen Superfamilie der ligandengesteuerten Ionenkanäle (Ortells u. Lunt 1995). Die $GABA_AR$ bilden einen Kanal, der Cl^--Ionen gemäß ihrem Konzentrationsgradienten meist in die Zelle fließen lässt. Native Rezeptoren werden wahrscheinlich aus fünf Proteinuntereinheiten gebildet.

Tab. 9.1. Aminosäurerezeptoren im Überblick

Neurotransmitter	Rezeptor: Bezeichnung	Rezeptor: Subtyp	Wirkung	Subtypspezifischer Agonist		Subtypspezifischer Antagonist	
Glutamat	**Ionotrop**						
	AMPAR	$GluR_1$–R_4	Depolarisierender Einstrom von Na^+ (und K^+)	AMPA Kainat Quisqualat	(*S*)-5-Fluorwillardiin	CNQX DNQX NBQX	GYKI52466 GYKI53655
	KainatR	$GluR_5$–R_7 KA_1 KA_2			(*S*)-5-Trifluormethylwillardiin (*S*)-5-Iodwillardiin ATPA		LY294486
	NMDAR	NR1 NR2A–D	Depolarisierender Einstrom von Na^+ (und Ca^{2+})	NMDA plus		CPP D-AP5 D-AP7 (MK801)	
		NR3A NR3B	Na^+-Einstrom	Glycin		D-Serin	
	Metabotrop		**G-Protein**				
	mGluR	$mGlu_1$ $mGlu_5$	$G_{q/11}$: PLC → Ca^{2+} (↑)	Quisqualat *trans*-ACPD L-AP4		α-Methyl-4-carboxyphenylglycin	
		$mGlu_{2-4,6-8}$	$G_{i/o}$: AC (↑)				
GABA	**Ionotrop**						
	$GABA_AR$	α1–6 β1–3 γ1–3 δ, θ, ε, π	Hyperpolarisierender Cl^--Einstrom	GABA Muscimol Isuguvacin		Bicucullin SR95531 (Picrotoxinin)	
	$GABA_CR$	ϱ1–3		CACA, TACA		TPMPA, I4AA	
	Metabotrop		**G-Protein**				
	$GABA_BR$	1, 2	$G_{i/o}$ ⇒ Ca^{2+} und K^+-Strom	Baclofen Saclofen		Phaclofen	
Glycin	**Ionotrop**						
	GlyR	α1–4 β	Hyperpolarisierender Cl^--Einstrom	Glycin β-Alanin Taurin		Strychnin, (Picrotoxinin)	

ACPD (1*S*,3*R*)-1-Aminocyclopentandicarboxylat, *L-AP4* 2-Amino-4-phosphonobuttersäure, *CACA cis*-4-Aminocrotonsäure, *TACA trans*-4-Aminocrotonsäure, *TPMPA* (1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)methylphosphinsäure, *I4AA* Imidazol-4-essigsäure (I4AA)
R Rezeptor, *Gx* verschiedene Subtypen GTP-bindender Proteine, *AC* Adenylylcyclase, *PLC* Phospholipase; weitere Abkürzungen s. Text

Bisher sind 19 verschiedene UE als Produkte verschiedener Gene identifiziert. Sie werden aufgrund der Ähnlichkeiten ihrer AS-Sequenzen in acht Klassen mit mehreren Varianten unterteilt: α1–6, β1–3, γ1–3, δ, ϱ1–3, π, ε und θ. Die Sequenzidentität innerhalb der Klassen beträgt 70–80%, zwischen den Klassen 30–40%.

In der Literatur werden auch eine β4- und γ4-UE genannt. Diese wurden bisher nur beim Hühnchen beschrieben und repräsentieren wahrscheinlich Homologe der bei dieser Spezies nicht auftretenden β1- und γ3-UE. Die Diversität der UE wird durch Splicevarianten von α6, β2 und γ2 vergrößert, deren physiologische Rolle jedoch weitgehend unbekannt bzw. umstritten ist.

TM-Regionen

Jede UE des $GABA_AR$ bildet vier TM-Regionen (TM1–4). Im N-terminalen, extrazellulären Ende des Rezeptors wurden einige AS identifiziert, die für die Wirkung von GABA und anderen Liganden relevant sind. Eine für die Superfamilie charakteristische Cysteinschleife, die bei nAChR an der Bindung von Acetylcholin beteiligt ist, konnte in ihrer Funktion für die $GABA_AR$ bisher nicht

charakterisiert werden. In TM1 und TM2 sind einige AS bekannt, die wahrscheinlich verschiedene Bindungsstellen an den Öffnungsmechanismus des intrinsischen Ionenkanals koppeln. In Analogie zu nAChR konnten zwischenzeitlich Strukturdetails der TM2-/TM3-Region und ihre Bedeutung für die Ligandenbindung und Kanalöffnung in dieser Familie von Rezeptoren aufgedeckt werden (Diskussion: Lester et al. 2004). Zwischen TM3 und TM4 liegt ein 80–180 AS langer intrazellulärer Bereich, der bei den verschiedenen UE in Länge und Zusammensetzung sehr variabel ist und potenzielle Phosphorylierungsstellen enthält. In vivo sind Rezeptormodulationen durch Proteinkinase A (PKA), Proteinkinase C (PKC) und Tyrosinkinasen beschrieben, deren physiologische Relevanz jedoch nur ansatzweise bekannt ist (Brussaard et al. 2000; Brandon et al. 2002).

Verbreitung der Untereinheiten

Die Sequenzen und die Verteilungen der UE ist bei den Vertebraten von den Knochenfischen bis zum Menschen bemerkenswert konstant (»GeneBank«); auch treten verschiedene UE zu unterschiedlichen Entwicklungszeiten auf. All dies deutet auf eine physiologische Spezifität der exprimierten UE und Relevanz der durch sie ermöglichten Rezeptorsubtypen. Neben den ubiquitären UE α1, β2/3 und γ2 treten andere – mRNA- und Immunlokalisationen zufolge – spezifisch in begrenzten Arealen auf. So sind α2 und α5 vermehrt im Hippokampus zu finden. α2 als auch α3 sind meist dort zu finden, wo weniger α1 nachgewiesen werden kann. Während β2 – trotz einer starken Dominanz im Thalamus – und β3 relativ gleichförmig auftreten, dominiert β1 im Hippokampus. γ2 ist die am weitesten verbreitete γ-UE, während sich für γ1 und γ3 keine ausgeprägten Schwerpunkte finden. Eine detaillierte Übersicht über die genaue Verteilung der UE in adulten Nagern unter Berücksichtigung von mRNA-Lokalisierungen und immunhistochemischen Methoden bieten Korpi et al. (2002).

Homomere und heteromere Rezeptoren

Homomere Rezeptoren treten nach bisherigem Wissen nur in artifiziellen Expressionssystemen in vitro auf. Eine Ausnahme machen die drei UE ϱ1–3. Sie bilden wahrscheinlich Homopentamere, die überwiegend, jedoch nicht ausschließlich, in der Retina auftreten. Aufgrund ihrer Insensitivität gegenüber Bicuccullin und einer Spezifität für verschiedene Stereoisomere von GABA, insbesondere CACA (*cis*-4-Aminocrotonsäure), werden sie gerne als **$GABA_C$R** einer separaten Klasse zugeordnet. Wegen der Sequenzidentität ist diese Zuordnung jedoch unbegründet.

Die meisten pharmakologischen Eigenschaften nativer $GABA_A$R können durch die gemeinsame Expression von α-, β- und γ-UE in heterologen Systemen nachempfunden werden. Wahrscheinlich treten jeweils zwei α-, zwei β- und eine γ-UE zu einem funktionellen Rezeptor zusammen. Schätzungsweise werden ca. 40% aller Rezeptoren aus den ubiquitären UE α1, β2/3 und γ2 gebildet. Untereinheiten wie etwa die δ-UE werden wahrscheinlich anstelle einer γ-UE im Komplex eingebaut. Bisher ist wenig über die UE ε, π und θ bekannt. Auch sie treten wahrscheinlich anstelle der γ-UE in einem nativen Rezeptor auf. Da die γ-UE für eine Konzentration der Rezeptoren an der Postsynapse mitverantwortlich sind, bedeutet dies, dass δ, aber wahrscheinlich auch ε, π und θ enthaltende Rezeptoren überwiegend extrasynaptisch lokalisiert sind (Korpi u. Sinkkonen 2006). Da nicht alle UE in allen Hirnbereichen bzw. nicht zum gleichen Zeitpunkt exprimiert werden, jedoch verschiedene α- und β-UE in ein und demselben Komplex auftreten können, diskutiert man etwa 100 Isoformen als in vivo existent (Tretter et al. 1997).

GABA-Mimetika und GABA-Sensitiviät

Kompetitiv zu GABA binden an diesen Rezeptor, nicht aber an den metabotropen $GABA_B$R, Muscimol und Isoguvacin als Agonisten sowie Bicucullin als Antagonist (Ausnahme: die erwähnten ϱ-UE). $GABA_A$R, wie auch andere Cl^--Kanäle, werden durch den Antagonisten Picrotoxinin nichtkompetitiv, also allosterisch, inhibiert. Penicillin blockiert in hohen Konzentrationen die Kanalpore physikalisch. Damit sind $GABA_A$R im engeren Sinn von metabotropen $GABA_B$R und ebenso von aus ϱ-UE gebildeten Rezeptoren pharmakologisch zu differenzieren (▣ Tab. 9.1). Bis auf die oben erwähnten GABA-Stereoisomere mit einer Selektivität für die ϱ-UE sind keine weiteren subtypspezifischen GABA-Mimetika bekannt, obwohl verschiedene $GABA_A$R sich z. T. deutlich in ihrer Sensitivität gegenüber GABA unterscheiden. Die vermehrt während der späten prä- und frühen postnatalen Entwicklung auftretenden Rezeptoren mit einer α3-UE sind in allen untersuchten Systemen die GABA-insensitivsten Rezeptorsubtypen. Dagegen fallen die auf die Körnerzellen des Kleinhirns beschränkten α6-enthaltenden Rezeptorsubtypen als sehr sensitiv gegenüber GABA auf. Daneben spielt neben den α-UE auch die δ-UE eine Rolle für die GABA-Sensitivität, die in allen getesteten δ-Rezeptor-Subtypen im Vergleich zu γ2-enthaltenden Rezeptoren erhöht war. Allerdings sind Rezeptoren mit δ-UE auf Kleinhirn, Hippokampus und Thalamus beschränkt.

Pharmakonwirkungen auf $GABA_A$-Rezeptoren

Benzodiazepine

Eine Anzahl klinisch wichtiger Pharmaka wirken auf die $GABA_A$R. Sie besitzen z. T. ausgeprägte Subtypspezifitäten. So wirkt die Klasse der Benzodiazepine (BZ), die als Beruhigungsmittel zu den meistverbreiteten Psychopharmaka gehören, ausschließlich über den $GABA_A$R, dem einzigen Vermittler der Wirkungen dieser Substanzklas-

se. Seit den 1980-er Jahren ist bekannt, dass der so genannte **BZ-Rezeptor** auch ein $GABA_AR$ ist, der eine γ2-UE im heteropentameren Rezeptor erfordert und durch die α-UE beeinflusst wird.

Die mehr als 20 verschiedenen in Deutschland zugelassenen BZ unterscheiden sich klinisch hauptsächlich durch die unterschiedlichen Halbwertszeiten. Alle sind rein allosterische Modulatoren, d. h. sie verändern nur die Wirkungen von endogener GABA. Die meisten BZ – typische Vertreter sind Diazepam oder Flunitrazepam – verstärken die Effekte niedriger GABA-Konzentrationen («**positive Modulatoren**«). Da sie keine intrinsische Aktivität auf den $GABA_AR$ haben und in Gegenwart sättigender GABA-Konzentrationen wirkungslos bleiben, sind sie in der klinischen Anwendung sehr sicher.

Neben den positiven Modulatoren gibt es auch **negative Modulatoren**, die die Wirkung von GABA vermindern. Hierzu gehören die Substanz Ro15-4513 und viele β-Carboline. Zu den Antagonisten der BZ-Bindungsstelle, die definitionsgemäß andere Liganden verdrängen, ohne selbst eine Wirkung auszuüben, gehört z. B. das als Antidot zugelassene Flumazenil (Ro15-1788). In Bezug auf GABA-Wirkungen handelt es sich um einen «**Nullmodulator**«. Zwischen den beiden Extremen der positiven und negativen Modulatoren liegt ein Kontinuum von Substanzen, die – abhängig von dem jeweiligen Rezeptorsubtyp – unterschiedliche Bindungsaffinitäten und Potenz zur Modulierung der GABA-Wirkungen haben. Hier sind insbesondere Liganden zu nennen, die zwar kompetitiv die BZ-Bindungsstelle erkennen, aber selbst keine BZ-Struktur haben, wie z. B. das experimentelle CL218872 und Zolpidem. Beide besitzen eine Präferenz für α1β2γ2-Rezeptoren im Vergleich zu α2- und α3-enthaltenden Rezeptoren, wobei Zolpidem α5-enthaltende Rezeptoren gar nicht erkennt. Auf Seite der Rezeptoren ragen die α6- und α4-UE heraus, die beide Diazepam-insensitiv sind, aber Flumazenil binden. Erstere zeigen eine positive Modulation durch Liganden wie z. B. Ro15-4513 oder Flumazenil, die ansonsten als negative bzw. Nullmodulatoren anderer Rezeptorsubtypen bekannt sind (Johnston 2005).

Neurosteroide

Neurosteroide sind endogene Modulatoren, die in jüngster Zeit wieder in das Zentrum des Forschungsinteresses geraten sind (▶ 9.16.2). Hierzu gehören Metaboliten des Progesterons (z. B. THP: Tetrahydroprogesteron, 5α-Pregnan-3α-ol-20-on oder 5β-Pregnan-3α-ol-20-on) und der Desoxykortikosterone (z. B. THDOC: Tetrahydrodesoxykortikosteron, 5α-Pregnan-3α,21-diol-20-on) oder auch das synthetische Androsteron 5α-Androsteron-3α-ol-17-on. Sie werden in den Gliazellen gebildet und finden sich im ZNS in höheren Konzentrationen als im Blutplasma. Der schnelle zeitliche Verlauf ihrer Wirkung und ihre Stereoselektivität widersprechen einem unspezifischen oder genomischen Mechanismus. Auch von ihnen sind analog zu den BZ positive und negative Modulatoren bekannt. Viele Steroide potenzieren in geringen Konzentrationen von etwa 30–300 nM zunächst GABA-induzierte Ströme. Bei Konzentrationen über 1 µM sind sie in der Lage, $GABA_AR$ in Abwesenheit von GABA zu öffnen (Majewska 1992).

Barbiturate und Anästhetika

Auch Barbiturate wie z. B. Pentobarbital oder Sekobarbital vermitteln ihre beruhigende, sedative und hypnotische Wirkung über den $GABA_AR$. Zusätzlich wirken eine Reihe genereller und volatiler Anästhetika über den $GABA_AR$. Hierzu gehören Vertreter verschiedener Substanzklassen wie Propofol, Chlormethiazol oder die volatilen Anästhetika Isofluran und Halothan. Auffällig ist, dass sie in geringen Konzentrationen den GABA-induzierten Strom zunächst potenzieren, während sie bei höheren Konzentrationen den Kanal unabhängig von GABA direkt öffnen. Obwohl sie nicht ausschließlich über den $GABA_AR$ wirken, hängt ihre anästhetische Potenz direkt mit ihrer Wirkung auf den $GABA_AR$ zusammen; verwandte Substanzen ohne Affinität zum $GABA_AR$ bleiben anästhetisch unwirksam (Franks u. Lieb 1994).

Neuere Arbeiten deuten an, dass die sedativen und anästhetischen Eigenschaften mancher Anästhetika durch verschiedene β-UE vermittelt werden (Quinlan et al. 1998; Reynolds et al. 2003). Den Arbeiten zufolge spielen β2- und β3-enthaltende Rezeptoren eine differenzielle Rolle bei Sedierung und Anästhesie, sodass beide Eigenschaften physiologisch voneinander getrennt werden können. Auch das ursprünglich für die Epilepsiebehandlung entwickelte Loreclezol – (*Z*)-1-[2-Chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1,2,4-triazol – potenziert die Wirkung von GABA nur in α–β2/3-enthaltenden Rezeptoren. Auch Interaktionen von Ethanol mit dem $GABA_AR$ sind in vielen methodisch unterschiedlichen Präparationen beschrieben. Für diese Phänomene ist aber der genaue Wirkmechanismus unbekannt, und Ergebnisse verschiedener Labore sind widersprüchlich (Korpi 1994; Wallner et al. 2006). Nur für anästhetische Wirkungen von Ethanol bei hohen Millimolkonzentrationen wurde bisher eine spezifische Interaktionsstelle in der TM1-Region der α1-UE durch Punkmutationen des $GABA_AR$ identifiziert. Neuere Arbeiten konzentrieren sich auf die extrasynaptischen δ enthaltenden Rezeptoren. Neben einer hohen GABA-Sensitivität sind sie besonders sensitiv gegenüber Neurosteroiden und wurden in Kombination mit einer α4-UE inzwischen mehrfach als sensitiv gegenüber niedrigen, millimolaren Konzentrationen von Ethanol beschrieben. Die Entwicklung von Gaboxadol als Schlafmittel basiert auf einer besonderen Sensitivität bestimmter $GABA_AR$-Isoformen, in denen Gaboxadol, obwohl kompetitiv zu GABA, dessen Wirkstärke übersteigt.

9

Weitere Pharmaka

Eine chemisch inhomogene Gruppe von Substanzen, die aber teilweise kompetitiv miteinander agieren, inhibiert den GABA-induzierten Strom und wirkt daher – im Gegensatz zu den bisher besprochenen Substanzen bis auf die o. g. negativen Modulatoren – nicht sedativ, sondern krampfauslösend. Hierzu gehören Picrotoxinin, TBPS (*t*-Butylbicyclophosphorothionat), Pentylentetrazol und eine Reihe von Insektiziden wie Dieldrin oder Lindan. Das weit verbreitete Diuretikum **Furosemid** inhibiert nicht nur den nach außen gerichteten Cl^--Kationenkotransporter, sondern beeinflusst auch die Antworten von Neuronen auf GABA, wirkt aber nicht über die gleiche Bindungsstelle wie Picrotoxinin und TBPS. Auch wenn Furosemid nur Rezeptoren mit einer α6α2/3- oder α4β2/3-UE inhibiert, ist eine pharmakologische Nutzung aufgrund fehlender Hirngängigkeit dieser Substanz bisher ausgeschlossen. Die molekulare Kenntnis der relevanten Pharmakophoren wird in naher Zukunft wahrscheinlich eine gezieltere Pharmakaentwicklung ermöglichen. Eine kritische Übersicht über die gegenwärtigen Entwicklungen geben Johnston (2005) sowie Korpi und Sinkkonen (2006).

9.3.4 Metabotrope GABA-Rezeptoren: mGABA$_A$R , GABA$_B$R)

Eine weitere Klasse von GABA-Rezeptoren stellen die GABA$_B$-Rezeptoren dar, die aufgrund ihrer besonderen Pharmakologie identifiziert wurden (Bowery et al. 2002; Calver et al. 2002). Es handelt sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), die gemeinsam mit den mGluR zur Klasse 3 dieser Superfamilie gehören. Sie werden spezifisch durch die kompetitive Substanz (–)-Baclofen stimuliert und durch Phaclofen inhibiert, sind aber im Gegensatz zu den GABA$_A$R Bicucculin-insensitiv. In den späten 1990-er Jahren wurden zwei UE kloniert, GABA$_{B1}$ und GABA$_{B2}$, die gemeinsam einen funktionellen heterodimeren Rezeptor bilden. Ihre Aktivierung beeinflusst über $G_{i/o}$ verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden. Sie sind sowohl präsynaptisch als auch postsynaptisch lokalisiert. Präsynaptisch beeinflussen sie die Transmitterfreisetzung, postsynaptisch die Erregbarkeit der nachgeschalteten Zelle. Ob ihre Aktivierung dämpfend oder erregend wirkt, ist nur im räumlichen und zeitlichen Kontext der jeweiligen Synapsen zu beantworten.

Postsynaptische Rezeptoren

Werden die überwiegend peri- oder extrasynaptisch lokalisierten postsynaptischen Rezeptoren durch den GABA$_B$-selektiven Agonisten Baclofen stimuliert, aktivieren sie einen Kaliumausstrom. Dieser ist als langsames inhibitorisches postsynaptisches Potenzial der Zellen zu beobachten, das oftmals als **IPSP$_B$** bezeichnet wird. Es besitzt eine Latenz von etwa 10–50 ms und wird weiteren Untersuchungen zufolge durch eine räumlich begrenzte, wahrscheinlich membranständige Signalkaskade hervorgerufen. Die vermittelte Inhibition ist verglichen mit der von GABA$_A$R langsam und gering. Wahrscheinlich dämpfen die Rezeptoren schwach erregende Signale und verbessern dadurch das Signal-Rausch-Verhalten, z. B. indem sie die Mg^{2+}-Blockade der NMDA-Rezeptoren stabilisieren. Unter physiologischen Bedingungen werden sie vorwiegend während einer synchronen Aktivität GABAerger Interneurone aktiviert. Allerdings können IPSP$_B$ auch Vorgänger erregender Aktivität sein. So wird z. B. im Thalamus durch die IPSP$_B$-bedingte Hyperpolarisation die Inaktivierung von Ca^{2+}-Kanälen (T-Typus) aufgehoben, was nach Repolarisation leicht zu einem Ca^{2+}-Einstrom und dadurch vermittelten Aktionspotenzialen führt. Ebenso inhibieren GABA$_B$-Rezeptoren andere Ca^{2+}-Kanäle vom N-, L-, P- und Q-Typus. Dadurch dämpfen sie Ca^{2+}-aktivierte Kaliumkanäle und erhöhen die nachfolgende Erregbarkeit der Zelle.

Präsynaptische Rezeptoren

Präsynaptische GABA$_B$-Rezeptoren kontrollieren die Freisetzung mehrerer Transmitter, z. B. von GABA (Autorezeptoren) oder von Glutamat, einigen Monoaminen und Neuropeptiden (Heterorezeptoren). Sie bewirken eine Inhibition des Neurons mit einer Verzögerung von 20–50 ms und einer Dauer von Sekunden. Nach bisherigen Erkenntnissen unterscheiden sich Heterorezeptoren pharmakologisch kaum von Autorezeptoren, außer durch eine in frühen Arbeiten berichtete geringere Sensitivität gegenüber dem Agonisten Baclofen und Antagonisten wie Phaclofen. Die genauen molekularen Mechanismen ihrer präsynaptischen Wirkungen sind nicht eindeutig identifiziert. Eine verminderte GABA-Freisetzung führt über die Autorezeptoren zu einer Inhibition des präsynaptischen Ca^{2+}-Einstroms. Allerdings ist umstritten, ob dies durch eine Aktivierung präsynaptischer Kaliumkanäle oder durch Inhibition spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle geschieht. Für die Inhibition der Glutamatfreisetzung wurde ein direkter Eingriff in die Mechanismen der Vesikelfreisetzung postuliert (Wu u. Saggau 1997).

9.3.5 Glycinrezeptoren

Glycin ist der wichtigste inhibitorische Transmitter in Rückenmark und Hirnstamm. Es ist darüber hinaus Koagonist des NMDA-Subtyps der Glutamatrezeptoren. Der Glycinrezeptor (GlyR) im strengen Sinne gehört mit dem nAChR, GABA$_A$R und 5-HT$_3$-R zur Familie der ligandengesteuerten Ionenkanäle mit allen ihren eingangs beschriebenen Merkmalen. Wie GABA$_A$R lässt er Cl^- seinem Konzentrationsgefälle folgend meist in die Zelle fließen.

Untereinheitenstruktur und Funktion

Bisher wurden eine 48 kDa schwere α-UE mit den vier Isoformen α1–4 und eine 58 kDa schwere β-UE identifiziert. Drei der bisher insgesamt acht an der Ligandenbindung beteiligten AS sind unmittelbar vor TM1 lokalisiert. α-UE können funktionelle homomere Rezeptoren bilden, β-UE jedoch nicht. In nativem Gewebe treten sie wahrscheinlich als Heteropentamere mit einer erst kürzlich revidierten Stöchiometrie von drei α- und zwei β-UE in einem Komplex auf (Betz u. Laube 2006). Acht AS des extrazellulären N-Terminus sind an der Assemblierung der fünf UE beteiligt. Die meisten nativen Rezeptoren besitzen wahrscheinlich eine α1-UE, die eine hohe Strychninsensitivität vermittelt. Embryonale und neonatale Rezeptoren besitzen dagegen meist eine α2-UE mit geringer Strychninsensitivität. Erstaunlicherweise findet sich die β-UE auch in den übrigen Bereichen des ZNS (Breitinger u. Becker 2002). In rekombinanten Rezeptoren vermittelt die β-UE eine geringere Picrotoxinsensitivität. Ähnlich wie bei den $GABA_AR$ wird diese durch eine AS im N-terminalen Bereich der TM2 bedingt, sodass die Gegenwart der β-UE diese stark verringert. Die β-UE vermittelt auch die Verankerung des Rezeptors am Zytoskelett. Für diese Lokalisation der GlyR ist das 93 kDa große **Gephyrin** wichtig. Dieses tubulinbindende Protein interagiert mit einem 18 AS langen Bereich innerhalb der TM3-TM4-Schleife der β-UE und verankert die GlyR im synaptischen Bereich. Neuere Arbeiten belegen, dass diese Konzentrierung postsynaptischer GlyR durch die jeweilige synaptische Aktivität gesteuert wird (Hanus et al. 2006) (▪ Box: Glycinrezeptorvarianten).

9

Box

Glycinrezeptorvarianten

Homomere α-UE bilden relativ ähnliche Rezeptoren mit einer halbmaximalen Aktivierung durch 10–100 µM Glycin. Durch alternatives Splicen, die UE-Zusammensetzung und posttranslationale Modifikationen ist jedoch eine Variabilität nativer Rezeptoren gegeben. So sind Splicevarianten mit bisher unbekannter Funktion der intrazellulären Domäne zwischen TM3 und -4 in der α1- und α3-UE und der N-terminalen Region der α2-UE bekannt. In der Mausmutante *spastic* gehen allerdings durch eine splicebedingte Veränderung 90% der β-UE verloren. Dies führt zum weitgehenden Verlust funktioneller GlyR und zum Auftreten spastischer Bewegungen. In ähnlicher Weise ist die bei Menschen auftretende **Hyperekplexie** auf eine Punktmutation des GlyR zurückzuführen. Sie verhindert die Insertion funktioneller Rezeptoren in die Zellmembran.

Liganden und Modulatoren

Taurin und β-Alanin binden an diesen Rezeptor mit geringer Affinität, jedoch werden sie als endogene Liganden während der Embryonalentwicklung diskutiert. Wichtig ist die Interaktion mit dem Anthelmintikum Avermectin, das den GlyR allosterisch öffnet. Darüber hinaus wurden Kreuzreaktionen mit Liganden des $GABA_AR$ beobachtet. So modulieren Ethanol, Anästhetika und Zn^{2+}-Ionen den GlyR. Ebenso blockieren die als Ca^{2+}-Kanalblocker bekannten Dihydropyridine und Verapamil den Rezeptor. Liganden des $5\text{-}HT_3$-Rezeptors wie z. B. Tropisetron und Atropin interagieren mit der Strychnin- bzw. Glycinbindungsstelle in vergleichbaren Konzentrationen wie Glycin selbst. Die Wirkung der Substanz ICS-205,930 ist mit homomeren α1- stärker als mit α2-Rezeptoren und sensitiv gegenüber der Anwesenheit einer β-UE. Neuere Arbeiten zeigen konzentrationsabhängige Interaktionen der Cannabinoide Anandamid und 2-Arachidonaglycerol insbesondere mit α3-enthaltenden GlyR. Dies könnte z. B. für die durch Prostaglandin (PGE2) vermittelte Schmerzsensitivierung, die über Proteinkinase A auch α3-enthaltende GlyR im Rückenmark betrifft, therapeutisch interessant sein (Hejazi et al. 2006).

Literatur

Alt A, Weiss B, Ogden AM et al (2004) Pharmacological characterization of glutamatergic agonists and antagonists at recombinant human homomeric and heteromeric kainate receptors in vitro. Neuropharmacology 46: 793-806

Ben-Ari Y (2002) Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. Nature Rev Neurosci 3: 728–739

Betz H, Laube B (2006) Glycine receptors: recent insights into their structural organization and functional diversity. J Neurochem 97: 1600-1610

Bowery NG, Bettler B, Froestl W et al (2002) International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid(B) receptors: structure and function. Pharmacol Rev 54: 247–264

Brandon NJ, Jovanovic JN, Moss SJ (2002) Multiple roles of protein kinases in the modulation of gamma-aminobutyric acid(A) receptor function and cell surface expression. Pharmacol Ther 94: 113–122

Breitinger HG, Becker CM (2002) The inhibitory glycine receptor-simple views of a complicated channel. ChemBioChem 3: 1042–1052

Brussaard AB, Wossink J, Lodder JC, Kits KS (2000) Progesterone-metabolite prevents protein kinase C-dependent modulation of gamma-aminobutyric acid type A receptors in oxytocin neurons. Proc Natl Acad Sci USA 97: 3625–2630

Calver AR, Davies CH, Pangalos M (2002) GABA(B) receptors: from monogamy to promiscuity. Neurosignals 11: 299–314

Cartmell J, Schoepp DD (2000) Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. J Neurochem 75: 889–907

Chatterton JE, Awobuluyi M, Premkumar LS et al (2002) Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. Nature 415: 793–798

Chittajallu R, Braithwaite SP, Clarke VR, Henley JM (1999) Kainate receptors: subunits, synaptic localization and function. Trends Pharmacol Sci 20: 26–35
Coussen F, Perrais D, Jaskolski F et al (2005) Co-assembly of two GluR6 kainate receptor splice variants within a functional protein complex. Neuron 47: 555-566
Cubelos B, Gimenez C, Zafra F (2005) Localization of the GLYT1 glycine transporter at glutamatergic synapses in the rat brain. Cereb Cortex 15: 448-459
Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M (2001) NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. Curr Opin Neurobiol 11: 327–335
Cull-Candy S, Kelly L, Farrant M (2006) Regulation of Ca^{2+}-permeable AMPA receptors: synaptic plasticity and beyond. Curr Opin Neurobiol 16: 288-297
Danbolt NC (2001) Glutamate uptake. Prog Neurobiol 65: 1–105
Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF (1999) The glutamate receptor ion channels. Pharmacol Rev 51: 7–61
Eulenburg V, Armsen W, Betz H, Gomeza J (2005) Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. Trends Biochem Sci 30: 325-333
Ferrugati F, Shigemoto R (2006) Metabotropic glutamate receptors. Cell Tissue Res 326: 483-504
Franks NP, Lieb WR (1994) Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. Nature 367: 607–614
Hanus C, Ehrensperger MV, Triller A (2006) Activity-dependent movements of postsynaptic scaffolds at inhibitory synapses. J Neurosci 26: 4586-4595
Hassel B, Brathe A (2000) Neuronal pyruvate carboxylation supports formation of transmitter glutamate. J Neurosci 20: 1342–1347
Hejazi N, Zhou C, Oz M, Sun H, Ye JH, Zhang L (2006) Delta9-tetrahydrocannabinol and endogenous cannabinoid anandamide directly potentiate the function of glycine receptors. Mol Pharmacol 69: 991-997
Johnston GA (2005) GABA(A) receptor channel pharmacology. Curr Pharm Des 11: 1867-1885
Korpi ER (1994) Role of GABA(A) receptors in the actions of alcohol and alcoholism: recent advances. Alcohol Alcoholism 29: 115–129
Korpi ER, Sinkkonen ST (2006) GABA(A) receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. Pharmacol Ther 109: 12-32
Korpi ER, Gründer G, Lüddens H (2002) Drug interactions at GABA(A) receptors. Prog Neurobiol 67: 113–159
Lester HA, Dibas MI, Dahan DS, Leite JF, Dougherty DA (2004) Cys-loop receptors: new twists and turns. Trends Neurosci 27: 329-336
Majewska MD (1992) Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA(A) receptor. Mechanism of action and physiological significance. Progr Neurobiol 38: 379–395
Martin DL, Rimvall K (1993) Regulation of gamma-aminobutyric acid synthesis in the brain. J Neurochem 60: 395–407
Mayer ML (2005) Crystal structures of the GluR5 and GluR6 ligand binding cores: molecular mechanisms underlying kainate receptor selectivity. Neuron 45: 539-552
Mayer ML, Ghosal A, Dolman NP, Jane DE (2006) Crystal structures of the kainate receptor GluR5 ligand binding core dimer with novel GluR5-selective antagonists. J Neurosci 26: 2852-2861
McKenna MC, Stevenson JH, Huang X, Hopkins IB (2000) Differential distribution of the enzymes glutamate dehydrogenase and aspartate aminotransferase in cortical synaptic mitochondria contributes to metabolic compartmentation in cortical synaptic terminals. Neurochem Int 37: 229–241
Nelson N (1998) The family of Na+/Cl^- neurotransmitter transporters. J Neurochem 71: 1785–1803
Nieoullon A, Canolle B, Masmejean F, Guillet B, Pisano P, Lortet S (2006) The neuronal excitatory amino acid transporter EAAC1/EAAT3: does it represent a major actor at the brain excitatory synapse? J Neurochem 98: 1007-1018
Ortells MO, Lunt GG (1995) Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors. Trends Neurosci 18: 121–127
Palacin M, Estevez R, Bertran J, Zorzano A (1998) Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. Physiol Rev 78: 969–1054
Payne JA, Rivera C, Voipio J, Kaila K (2003) Cation-chloride co-transporters in neuronal communication, development and trauma. Trends Neurosci 26: 199–206
Peng L, Hertz L, Huang R et al (1993) Utilization of glutamine and of TCA cycle constituents as precursors for transmitter glutamate and GABA. Dev Neurosci 15: 367–377
Pow DV, Sullivan RK, Williams SM, Scott HL, Dodd PR, Finkelstein D (2005) Differential expression of the GABA transporters GAT-1 and GAT-3 in brains of rats, cats, monkeys and humans. Cell Tissue Res 320: 379-392
Quinlan JJ, Homanics GE, Firestone LL (1998) Anesthesia sensitivity in mice that lack the beta3 subunit of the gamma-aminobutyric acid type A receptor. Anesthesiology 88: 775–780
Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J et al (2003) Sedation and anesthesia mediated by distinct GABA(A) receptor isoforms. J Neurosci 23: 8608–8617
Ruiz A, Sachidhanandam S, Utvik JK, Coussen F, Mulle C (2005) Distinct subunits in heteromeric kainate receptors mediate ionotropic and metabotropic function at hippocampal mossy fiber synapses. J Neurosci 25:11710-11718
Schousboe A (2000) Pharmacological and functional characterization of astrocytic GABA transport: a short review. Neurochem Res 25: 1241–1244
Slotboom DJ, Konings WN, Lolkema JS (2001) Glutamate transporters combine transporter- and channel-like features. Trends Biochem Sci 26: 534–539
Soudijn W, van Wijngaarden I (2000) The GABA transporter and its inhibitors. Curr Med Chem 7: 1063–1079
Sprengel R (2006) Role of AMPA receptors in synaptic plasticity. Cell Tissue Res 326: 447-455
Steinhauser C, Gallo V (1996) News on glutamate receptors in glial cells. Trends Neurosci 19: 339–345
Stryer L, Berg J, Tymoczko J (2002) Biochemistry. Freeman, New York
Szumlinski KK, Kalivas PW, Worley PF (2006) Homer proteins: implications for neuropsychiatric disorders. Curr Opin Neurobiol 16: 251-257
Tretter V, Ehya N, Fuchs K, Sieghart W (1997) Stoichiometry and assembly of a recombinant GABA(A) receptor subtype. J Neurosci 17: 2728–2737
Waagepetersen HS, Sonnewald U, Schousboe A (1999) The GABA paradox: multiple roles as metabolite, neurotransmitter, and neurodifferentiative agent. J Neurochem 73: 1335–1342
Waagepetersen HS, Qu H, Sonnewald U, Shimamoto K, Schousboe A (2005) Role of glutamine and neuronal glutamate uptake in glutamate homeostasis and synthesis during vesicular release in cultured glutamatergic neurons. Neurochem Int 47: 92-102
Wallner M, Hanchar HJ, Olsen RW (2006) Low-dose alcohol actions on $\alpha4\beta3\delta$ $GABA_A$ receptors are reversed by the behavioral alcohol antagonist Ro15-4513. Proc Natl Acad Sci USA 103: 8540-8545
Wu LG, Saggau P (1997) Presynaptic inhibition of elicited neurotransmitter release. Trends Neurosci 20: 204–212

Amine

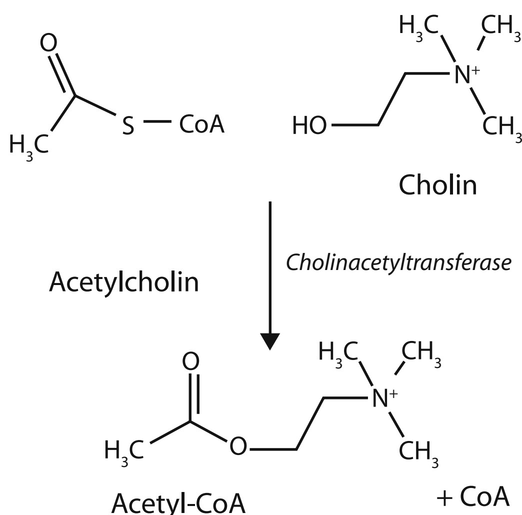
Patrick Schloss

9.4 Acetylcholin

Die physiologische Rolle von Acetylcholin als Neurotransmitter wurde erstmals von Otto Loewi 1921 am Froschherzen nachgewiesen. Auch heute noch werden die gängigen Bioassays zur physiologischen Wirkung von Acetylcholin am M. rectus abdominis des Froschs oder am Rückenmuskel des Egels durchgeführt. Mittlerweile wurden die cDNAs der meisten an der cholinergen Neurotransmission beteiligten Proteine identifiziert. Mittels heterologer Expressionssysteme wurden spezifische pharmakologische und elektrophysiologische Versuche in definierten Systemen durchgeführt (z. B. Charakterisierung von Acetylcholinrezeptoren nach Expression in *Xenopus-laevis*-Oozyten. Im Folgenden wird zunächst auf den Metabolismus von Acetylcholin eingegangen, bevor die wichtigsten Proteine der cholinergen Synapse vorgestellt werden. Schließlich werden die Wirkmechanismen von Agonisten und Antagonisten an der cholinergen Synapse näher beleuchtet.

9.4.1 Biosynthese von Acetylcholin

Die Biosynthese von Acetylcholin (◻ Abb. 9.4) wird durch das Enzym Cholinacetyltransferase (ChAT) katalysiert. Zellulär ist ChAT im ZNS vornehmlich im Nucleus interpeduncularis, im Nucleus caudatus, der Retina und den zentralen Spinalganglien angereichert. Subzellulär findet man das Enzym nach biochemischer Aufreinigung mittels differenzieller Zentrifugation in den synaptosomalen Fraktionen, und hier – nach Aufbrechen der Synaptosomen durch hypoosmotischen Schock – zum Großteil im Zytoplasma. Nur ein geringer Anteil ist an die Membranen synaptischer Vesikel assoziiert. Diese membrangebundene Transferase hat die gleichen kinetischen Parameter wie die lösliche Form, ist jedoch durch eine weitaus höhere spezifische Aktivität gekennzeichnet. Der Befund, dass die Aufnahme von Cholin in die Zelle und die anschließende Acetylierung kinetisch gekoppelt sind (s. unten), lässt vermuten, dass die membrangebundene ChAT die physiologisch relevante Form darstellt. ChAT hat ein Molekulargewicht von 67–75 kDa und eine apparente Michaelis-Konstante (K_M) von 750 µM für Acetyl-CoA und 10 µM für Cholin. Bislang wurden noch keine selektiven und hochaffinen Inhibitoren des Enzyms gefunden.



◻ **Abb. 9.4.** Biosynthese von Acetylcholin

Das zur Synthese von Acetylcholin (ACh) benötigte Acetyl-CoA stammt größtenteils aus dem Citratzyklus und wird in den Mitochondrien synthetisiert. Da die ACh-Synthese jedoch im synaptosomalen Zytoplasma stattfindet (hier ist auch ChAT lokalisiert), stellt sich nun die Frage, wie das Acetyl-CoA aus den Mitochondrien ins Zytoplasma gelangt. Nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung werden hierzu folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen:
- Citrat diffundiert als Carrier für Acetyl-CoA ins Zytoplasma und wird dort durch die Citratlyase wieder in Acetyl-CoA umgewandelt.
- Acetylcarnitin wird als Carrier-System benutzt.
- Ein Ca^{2+}- induzierter Leckstrom aus den Mitochondrien liefert das nötige Acetyl-CoA.

9.4.2 Cholintransporter

Cholin kann theoretisch de novo durch sukzessive Methylierung von Ethanolamin hergestellt werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass dies bei weitem nicht ausreicht, um das zur ACh-Synthese benötigte Cholin abzudecken. Dieses stammt vornehmlich aus der Wiederaufnahme von Cholin aus dem synaptischen Spalt. Nach der Hydrolyse von ACh durch die Acetylcholinesterase (▶ 9.4.3) werden 35–50% des freigesetzten Cholins zurück in die präsynaptische Nervenendigung transportiert, um dort wieder zur Synthese von ACh zur Verfügung zu stehen. Dieser Transport wird durch einen **hochaffinen Cholintransporter** (haChoT) mediiert. Die Substrattranslokation ist durch eine K_M von 1–5 µM charakterisiert, natriumabhängig, wird durch Chloridionen stimuliert und hochaffin durch Hemicholinium-3 inhibiert (K_i: 50 nM–1 µM).

Die cDNA des hochaffinen Cholintransporters wurde Anfang dieses Jahrtausends identifiziert, und es zeigte

sich, dass das kodierte Protein fast ausschließlich in cholinergen Nervenendigungen exprimiert wird (Okuda et al. 2000). Der Cholintransport ist kinetisch an die ACh-Synthese gekoppelt, da 50–85% des Cholins, das durch haChoT transloziert wird, ausschließlich wieder zur ACh-Synthese verwendet werden. HaChoT wurde zudem in Geweben nachgewiesen, die die ChAT nicht exprimieren; hier wird das aufgenommene Cholin zur Synthese cholinhaltiger Phospholipide der Zellmembran verwendet.

Außerdem gibt es noch einen **niederaffinen Cholintransporter** (naChoT). Offensichtlich handelt es sich bei dem von diesem vermittelten Transport um einen passiven Diffusionsprozess, der linear vom Cholinkonzentrationsgradienten innen/außen abhängt, durch eine K_M von 40–80 mM charakterisiert ist und durch Hemicholinium-3 nur geringfügig inhibiert wird (K_i: 10–120 µM). Das hier aufgenommene Cholin dient fast ausschließlich der Phospholipidsynthese für den Aufbau der Zellmembran.

9.4.3 Cholinesterasen

Im Gegensatz zu anderen Neurotransmittern, bei denen die Neurotransmission durch die rasche und selektive Wiederaufnahme in die präsynaptische Nervenendigung oder umgebende Gliazellen beendet wird, gibt es für ACh selbst kein hochaffines Transportsystem. Hier wird die Signaltransduktion durch enzymatische Hydrolyse durch die Acetylcholinesterase (AchE) terminiert. Interessanterweise ist die Anzahl von Cholinesterasen bis heute unbekannt. Alle bisher identifizierten Cholinesterasen hydrolysieren auch andere Ester; andere hydrolytische Enzyme wie Arylesterasen oder Trypsin hydrolysieren jedoch nicht Cholinester. Generell werden die Cholinesterasen unterteilt in

- Acetylcholinesterasen (auch spezifische Cholinesterasen genannt),
- Butyrylcholinesterasen (auch pseudo- oder unspezifische Cholinesterasen genannt).

Die Benennung richtet sich nach dem Substratoptimum: Acetylcholinesterasen hydrolysieren ACh > Butyrylcholin > Propionylcholin. Die umgekehrte Reihenfolge gilt für Butyrylcholinesterasen (▪ Abb. 9.5).

9.4.4 Acetylcholinrezeptoren

Die Rezeptoren für ACh werden in zwei Klassen aufgeteilt:

1. muskarinische Acetylcholinrezeptoren (mAChR) und
2. nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR).

Von den **muskarinischen** Rezeptoren sind bislang fünf verschiedene cDNAs kloniert. Der Signaltransduktionsmechanismus dieser Rezeptoren wird über G-Proteine vermittelt, wobei m1-, m3- und m5-Rezeptoren an die Phosphatidylinositolhydrolyse gekoppelt sind, m2- und m4-Rezeptoren dagegen an die Adenylatcyclase. Agonisten aller Subtypen sind ACh und Muskarin, gemeinsame Antagonisten sind Atropin und Scopolamin (Van Koppen u. Kaiser 2003).

Nikotinische Rezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle, deren Aktivierung eine Depolarisation postsynaptischer Neurone bewirkt. Ein Subtyp der nikotinischen Rezeptoren kommt in großer Menge im Skelettmuskel und insbesondere im elektrischen Organ bestimmter Fische vor und hat zudem eine besonders hohe Affinität für das Schlangenneurotoxin α-Bungarotoxin. Dies erleichterte biochemische Experimente zur Struktur und Funktion des Proteins; folglich war der nAChR an der muskulären Endplatte der am besten charakterisierte Ionenkanal Ende der 1980-er Jahre.

Beim nAChR handelt es sich um ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 250 kDa, das aus vier Untereinheiten besteht, die ein Pentamer mit der Stöchiometrie α2, β, γ und δ ausbilden (Corringer et al. 2000). Die biochemischen und molekularbiologischen Erkenntnisse am muskulären nAChR bildeten die Grundlage für das Studium neuronaler nAChR. Auch diese haben eine pentamere Stöchiometrie, bestehen jedoch nur aus zwei unterschiedlichen Polypeptidketten, nämlich ligandenbindenden α- und strukturellen β-Untereinheiten. Die α-Untereinheiten kommen in acht unterschiedlichen Formen vor, die β-Untereinheiten werden von drei unterschiedlichen cDNAs kodiert, die in unterschiedlichen Zusammensetzungen funktionelle Ionenkanäle ausbilden.

9.4.5 Cholinerge Neurotransmission

Eine Übersicht über die Vorgänge an der cholinergen Synapse gibt ▪ Abb. 9.5. Cholin wird durch den hochaffinen plasmamembranständigen Cholintransporter aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Nervenendigung transportiert und dort durch die Cholinacetyltransferase (ChAT) zu Acetylcholin (ACh) verestert. Das für die ACh-Synthese benötigte Acetyl-CoA kommt aus den präsynaptischen Mitochondrien. Anschließend wird ACh durch einen vesikulären Acetylcholintransporter (vAChT) in den synaptischen Vesikeln konzentriert. Nach Exozytose diffundiert ACh in den synaptischen Spalt und kann postsynaptisch entweder nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR) oder G-Protein-gekoppelte muskarinische Acetylcholinrezeptoren (mAChR) aktivieren. Aktivierung des präsynaptischen muskarinischen m2AChR bewirkt eine Reduktion der ACh-Freisetzung (Feedback-Mechanismus). ACh wird anschließend im

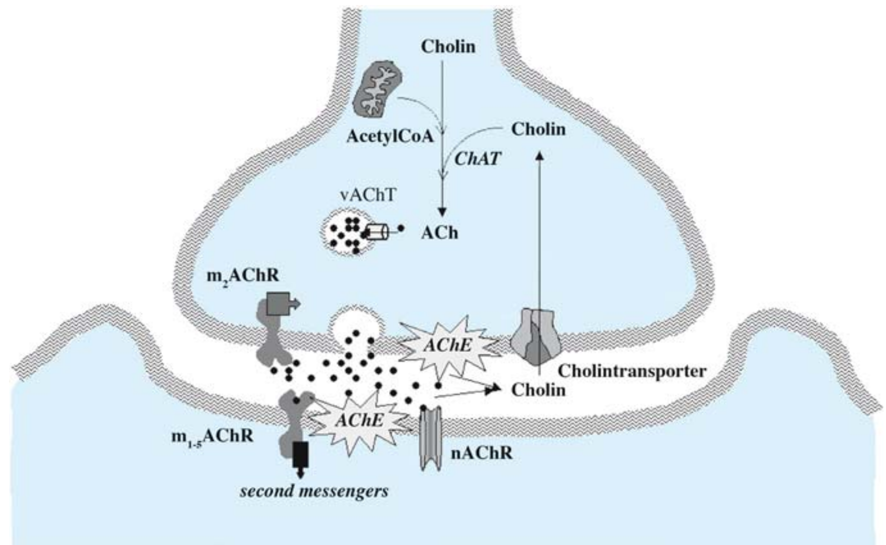


Abb. 9.5. Cholinerge Synapse. Abkürzungen s. Text

synaptischen Spalt durch die Acetylcholinesterase (AChE) metabolisiert und inaktiviert.

Die cholinerge Neurotransmission kann durch unterschiedliche Mechanismen vermindert bzw. verstärkt werden (Übersicht: Beeinflussung der cholingeren Neurotransmission).

9

Beeinflussung der cholingeren Neurotransmission

1. **Verminderung durch**
   - Blockierung der ACh-Synthese durch Styrylpyridinderivate
   - Blockierung des vAChT durch Vesamicol
   - Inhibition der ACh-Freisetzung durch Botulinustoxin
   - Blockierung des membranständigen Cholintransporters durch Hemicholinium-3
   - Aktivierung präsynaptischer m2-Autorezeptoren
   - Antagonisten postsynaptischer nAChR (α-Bungarotoxin, κ-Bungarotoxin, Curare, Hexamethonium) und postsynaptischer mAChR (Atropin, Pirenzepin)
2. **Verstärkung durch**
   - Erhöhung der ACh-Freisetzung durch β-Bungarotoxin und Latrotoxin (Gift der Schwarzen Witwe)
   - Inaktivierung der AChE durch Physostigmin (reversibel) oder Soman (irreversibel, letal!)
   - Inaktivierung des m2-Autorezeptors durch AFDX-116 (m2AChR-selektiver Agonist).

9.5 Serotonin

In der Mitte des letzten Jahrhunderts wurden im Blut sowie in enterochromaffinen Zellen etwa zeitgleich zwei Substanzen identifiziert, die eine starke Kontraktion der glatten Muskulatur bewirken. Beide Substanzen (»Serotonin« im Blut sowie »Enteroamin« in den chromaffinen Zellen) wurden aufgereinigt und kristallisiert, und wie sich herausstellte, handelte es sich bei beiden um denselben Wirkstoff, nämlich **5-Hydroxytryptamin** (5-HT). Dieses wurde anschließend synthetisch hergestellt, und es zeigte sich, dass das synthetische Produkt die gleichen physiologischen Eigenschaften wie der natürliche Wirkstoff aufwies. Serotonin kommt sowohl in pflanzlichen als auch in tierischen Geweben vor.

9.5.1 Biosynthese von Serotonin

Serotonin entsteht in den Zellen durch Hydroxylierung der Aminosäure Tryptophan durch das Enzym **Tryptophanhydroxylase** und anschließende Decarboxylierung durch die aromatische Aminosäuredecarboxylase (Abb. 9.6).

Die Tryptophanhydroxylase ist ein etwa 55 kDa großes multimeres Protein, das aus identischen Untereinheiten aufgebaut ist. In vitro benötigt das Enzym molekularen Sauerstoff, reduziertes Pteridin und sulfhydrylstabilisierende Substanzen wie z. B. β-Mercaptoethanol. In vivo wird es durch Phosphorylierung, Ca^{2+} und Phospholipide aktiviert.

Die Hydroxylierung von Tryptophan wird spezifisch durch *p*-Chlorphenylalanin blockiert, das direkt mit Tryptophan kompetiert und irreversibel an die Trypto-

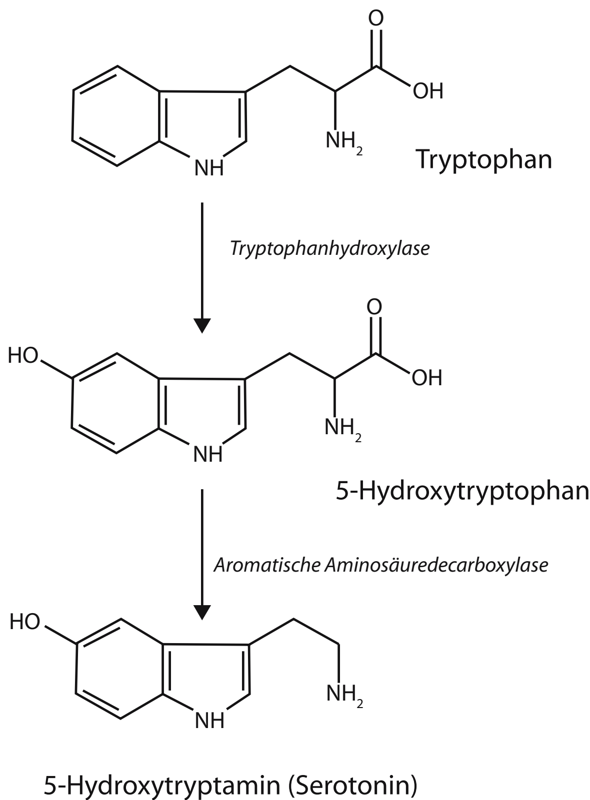


Abb. 9.6. Biosynthese von Serotonin

phanhydroxylase bindet. In Ratten bewirkt die intraperitoneale Injektion von 300 mg/kg des Inhibitors innerhalb von drei Tagen eine Reduktion neuronalen Serotonins auf weniger als 20%. Der Ausgangswert wird erst nach etwa zwei Wochen wieder erreicht.

In einem weiteren Schritt wird 5-Hydroxytryptophan zu Serotonin decarboxyliert. Das hierfür verantwortliche Enzym ist die **aromatische Aminosäuredecarboxylase,** die identisch mit der DOPA-Decarboxylase und im Körper weit verbreitet ist. Sie findet sich im peripheren und zentralen Nervensystem sowie in Niere und Leber.

In Säugetieren kommt Serotonin neuronal und extraneuronal vor. Neuronales Serotonin (etwa 1–2% des Gesamtvorkommens) wird in den Zellen der Raphekerne synthetisiert und wirkt als modulatorischer Neurotransmitter in den meisten Hirnarealen. Da Serotonin nicht die Blut-Hirn-Schranke überqueren kann, ist der erste wichtige Schritt die Aufnahme von Tryptophan in Neurone. Da Plasmatryptophan fast ausschließlich aus der Nahrung stammt, kann folglich eine tryptophanarme Nahrung zu deutlichen Defiziten neuronalen Serotonins führen. Tryptophan wird seinerseits durch einen relativ unselektiven Carrier in die Neurone eingeschleust, der auch andere aromatische Aminosäuren wie Tyrosin und Phenylalanin sowie verzweigte Aminosäuren wie Leucin, Isoleucin und Valin transportiert. Da diese Aminosäuren mit Tryptophan um den Translokationsprozess kompetieren, hängt somit die Tryptophanaufnahme und folglich die neuronale Serotoninkonzentration nicht nur von der Plasmakonzentration des Tryptophans ab, sondern auch von der Konzentration der kompetierenden Aminosäuren.

9.5.2 Serotonintransporter

Nach Exozytose und Rezeptoraktivierung wird die serotonerge Neurotransmission durch eine rasche, hochaffine Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die vorgeschaltete Nervenendigung beendet. Diese Translokation wird durch ein substratspezifisches Protein, den Serotonintransporter (SERT), vermittelt. Die Isolierung seiner cDNA ergab, dass der SERT zusammen mit den Transporterproteinen für die Neurotransmitter Glycin, GABA, Dopamin und Noradrenalin einer gemeinsamen »Neurotransmittertransporterfamilie« angehört (Schloss et al. 1994; Deken et al. 2002). Der Substrattransport ist Na^+- und Cl^--abhängig, und alle Mitglieder weisen untereinander eine signifikante Aminosäureidentität und dabei eine gemeinsame Transmembrantopologie auf, die durch zwölf Transmembranregionen gekennzeichnet ist. Während für die inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glycin mehrere Transporterisoformen identifiziert sind, wurde für die Monoamintransmitter Noradrenalin, Dopamin und Serotonin bislang nur jeweils eine Form isoliert, was eine Transporterheterogenität für Monoamine unwahrscheinlich macht.

Wieder aufgenommenes zytosolisches Serotonin kann durch einen vesikulären Monoamintransporter wieder in synaptische Vesikel transportiert werden. Dieser Transporter ist monoaminselektiv, d. h. er transportiert mit etwa gleicher Affinität die Katecholamine Dopamin und Noradrenalin sowie das Indolamin Serotonin.

Der Katabolismus von Serotonin wird durch die Desaminierung durch die Monoaminoxidase eingeleitet. Das hieraus resultierende 5-Hydroxyindolacetaldehyd wird anschließend in 5-Hydroxyindolessigsäure oxidiert und ausgeschieden.

Neuropharmakologische Grundlagenforschung und klinische Studien haben gezeigt, dass Serotonin und Noradrenalin wahrscheinlich bei der Pathogenese affektiver Erkrankungen, zumindest aber bei deren Therapie, eine wichtige Rolle spielen (Box: Rolle von Serotonin und Noradrenalin bei affektiven Erkrankungen).

Box

Rolle von Serotonin und Noradrenalin bei affektiven Erkrankungen

Der Wirkmechanismus fast aller antidepressiven Medikamente beruht darauf, dass sie die Konzentration von Serotonin und/oder Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöhen (Nemeroff 1998; Schloss u. Williams 1998). Dies geschieht durch eine selektive Wiederaufnahmehemmung dieser Transmitter (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, SSRI, selektive Noradrenalin(Norepinephrin)-Wiederaufnahmehemmer, SNRI), eine kombinierte Wiederaufnahmehemmung (klassische trizyklische Antidepressiva, TZA) oder durch verminderten enzymatischen Abbau aminerger Neurotransmitter mittels Hemmung der Monoaminoxidasen (MAO-Inhibitoren).

SSRI und SNRI binden mit hoher Affinität an die Transporterproteine und inhibieren den Substrattransport zurück in die Präsynapse, worauf es zu einer erhöhten Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt kommt. Selektive Antagonisten des Serotonintransporters sind u. a. die SSRI Paroxetin, Fluoxetin, Citalopram und Sertralin sowie das TZA Clomipramin. Das TZA Imipramin inhibiert sowohl die Serotonin- als auch die Noradrenalinwiederaufnahme, und Kokain inhibiert den Serotonin-, Noradrenalin- und Dopamintransporter.

Auch **Amphetamine** wie Methylendioxymethamphetamin (MDMA, »Ecstasy«) oder *p*-Chloramphetamin (PCA) wirken auf Monoamintransporter. Im Gegensatz zu den o. g. Antidepressiva werden Amphetamine als Pseudosubstrate anstelle der Monoamine ins Zytosol transportiert. Hierbei stimulieren Amphetamine die Freisetzung akkumulierter Neurotransmitter durch eine Umkehrung der Translokationsrichtung und bewirken somit einen raschen intensiven Anstieg der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt (Rudnick u. Wall 1992; Sitte et al. 2000).

9.5.3 Serotoninrezeptoren

Extraneuronal wird Serotonin in chromaffinen Zellen synthetisiert und über das Plasma in Thrombozyten transportiert. Aus diesen freigesetzt, bewirkt es über Aktivierung von Serotoninrezeptoren des Subtyps 5-HT_2 eine Konstriktion der Arterien von Nieren und der Skelettmuskulatur sowie der Venen. Aktivierung von 5-HT_1-Rezeptoren führt dagegen zur Vasodilatation in der Skelettmuskulatur.

Für keinen anderen Neurotransmitter gibt es so viele Rezeptoren wie für Serotonin. Auf der Basis von pharmakologischen Profilen, gemeinsamen Second-Messenger-Systemen und der funktionellen Aktivität selektiver Liganden wurden zunächst vier Hauptgruppen von Rezeptoren identifiziert: 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3 und 5-HT_4.

Später wurden mit molekularbiologischen Methoden die cDNAs weiterer Subtypen kloniert. Heterologe Expression in Zelllinien und *Xenopus-laevis*-Oozyten erlaubte eine pharmakologische und funktionelle Charakterisierung von bislang 14 verschiedenen Serotoninrezeptoren. Bis auf den Subtyp des 5-HT_3-Rezeptors, der zur Klasse der ligandengesteuerten Ionenkanäle gehört, sind alle anderen Subtypen über Kopplung an G-Proteine entweder an der Regulation der Adenylatcyclase (5-HT_1, 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6 und 5-HT_7) oder der Phospholipase C (5-HT_2) beteiligt (Tab. 9.2). Zur Zusammenstellung selektiver Agonisten und Antagonisten sei an dieser Stelle auf die gängigen Lehrbücher der Pharmakologie und Übersichtsartikel verwiesen (Uphouse 1997).

9.5.4 Serotonerge Neurotransmission

Eine Übersicht über die Vorgänge an der serotonergen Synapse bietet Abb. 9.7. Tryptophan (Trp) wird durch aktiven Transport ins Neuron aufgenommen und durch die Trp-Hydroxylase in 5-Hydroxytryptophan (5-OH-Trp) überführt. Durch Decarboxylierung durch die aromatische Aminosäuredecarboxylase (AADC) entsteht aus 5-OH-Trp Serotonin (5-HT). Dieses wird mittels eines vesikulären Monoamintransporters (vMAT) in die synaptischen Vesikel aufgenommen. Nach Exozytose diffundiert 5-HT in den synaptischen Spalt und kann postsynaptisch entweder G-Protein-gekoppelte Serotoninrezeptoren (5-$HT_{1,2,4,5,6,7}$-Rezeptoren) oder den 5-HT_3-Rezeptor aktivieren. Aktivierung des präsynaptisch endständigen 5-HT_{1B}- oder des präsynaptisch somatodendritischen 5-HT_{1A}-Rezeptors (im Bild nicht gezeigt)

Tab. 9.2. Serotoninrezeptoren

Rezeptorklasse	5-HT_1	5-HT_2	5-HT_3	5-HT_4	5-HT_5	5-HT_6	5-HT_7
Effektorsystem	AC↓	PLC↑	Ionenkanal	AC↑	AC↓ ?	AC↑	AC↑
Subtypen	5-HT_{1A} 5-HT_{1B} 5-HT_{1D} 5-HT_{1E} 5-HT_{1F}	5-HT_{2A} 5-HT_{2B} 5-HT_{2C}	5-HT_3	5-HT_4	5-HT_{5A} 5-HT_{5B}	5-HT_6	5-HT_7

5-HT Serotonin, *AC* Adenylatcyclase, *PLC* Phospholipase C

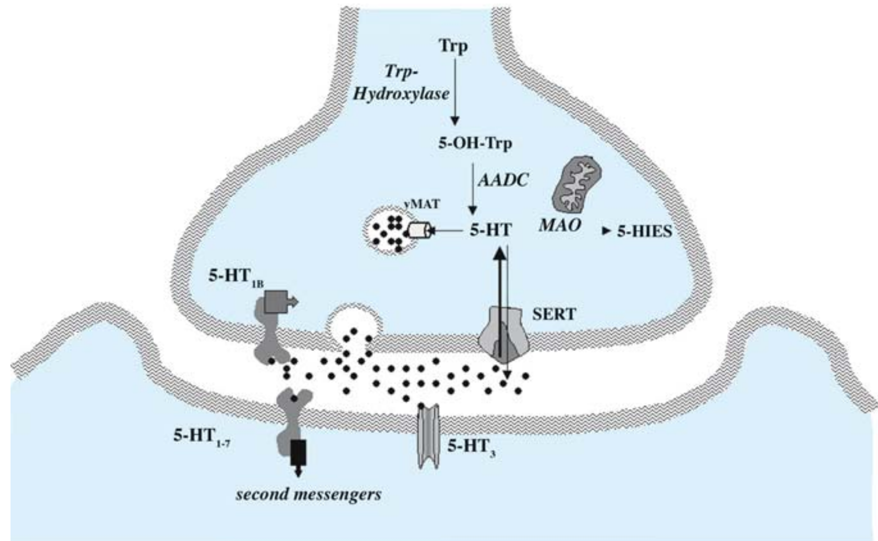


Abb. 9.7. Serotonerge Synapse. Abkürzungen s. Text

bewirkt eine Reduktion der 5-HT-Freisetzung (Feedback-Mechanismus). Serotonin wird anschließend durch einen hochaffinen Serotonintransporter (SERT) zurück in die präsynaptische Nervenendigung aufgenommen. Zytoplasmatisches 5-HT wird entweder wieder in synaptische Vesikel transportiert oder durch die Monoaminoxidase (MAO) in 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) überführt und ausgeschieden.

Verschiedene Mechanismen vermindern bzw. verstärken die serotonerge Neurotransmission (Übersicht: Beeinflussung der serotonergen Neurotransmission).

Beeinflussung der serotonergen Neurotransmission

1. **Verminderung durch**
   - Inhibition der Trp-Hydroxylase durch *p*-Chlorphenylalanin oder α-Propyldopacetamid
   - Depletion serotonerger Vesikel durch Reserpin und Tetrabenazin
   - Aktivierung präsynaptischer 5-HT-Autorezeptoren durch 8-Hydroxy-2(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT)
   - Antagonisten postsynaptischer 5-HT-Rezeptoren
2. **Verstärkung durch**
   - Inhibition der MAO durch MAO-Hemmer, z. B. Iproniazid
   - Blockade des SERT durch trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin), SSRI (z. B. Fluoxetin) oder Kokain
   - Serotoninfreisetzung durch Umkehrung der Transportrichtung durch einige Amphetamine (z. B. MDMA, »Ecstasy«)
   - Inhibition präsynaptischer Autorezeptoren (z. B. Pindolol)

9.6 Noradrenalin und Adrenalin

In der Mitte des letzten Jahrhunderts zeigten von Euler in Schweden und Holtz in Deutschland, dass im peripheren Nervensystem von Säugern Noradrenalin anstelle von Adrenalin als Transmitter fungiert (Adrenalin war bekannt als sympathischer Transmitter beim Frosch). Der Befund, dass Noradrenalin nicht gleichmäßig im ZNS verteilt ist, ließ vermuten, dass es möglicherweise auch als zentraler Neurotransmitter in Frage kam.

Noradrenalin und Adrenalin gehören zusammen mit ihrer Vorstufe Dopamin in die chemische Klasse der **Katecholamine**. Hierbei handelt es sich um Benzolsysteme mit zwei benachbarten Hydroxylgruppen und einer Aminogruppe (Abb. 9.8).

9.6.1 Biosynthese der Katecholamine

Die Biosynthese von Katecholaminen beginnt mit der Hydroxylierung von Tyrosin zu 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) durch die Tyrosinhydroxylase (TH). Die Aminosäure Tyrosin kommt im Blutkreislauf in höherer Konzentration vor, und somit ist – im Gegensatz zur Serotoninsynthese aus Tryptophan – ihre Verfügbarkeit aus der Nahrung nicht limitierend für die Katecholaminsynthese. TH findet sich in der Nebenniere, dem Gehirn und in sympathisch innervierten Geweben. Vergleichbar der Tryptophanhydroxylase benötigt die TH molekularen Sauerstoff und Tetrahydropteridin als Kofaktor.

Im nächsten Schritt wird DOPA zu Dopamin decarboxyliert. Die hierfür zuständige DOPA-Decarboxylase (identisch mit der aromatischen Aminosäuredecarboxylase) wurde bereits vorgestellt (▶ 9.5.1). Dopamin wiederum wird durch Hydroxylierung des β-Kohlenstoffatoms in Noradrenalin überführt. Dieser Schritt findet ausschließlich in noradrenergen Neuronen oder chromaffi-

nen Zellen der Nebenniere statt, denn nur hier wird die mRNA des hierfür notwendigen Enzyms, der Dopamin-β-hydroxylase (DβH) exprimiert. DβH enthält 2 Mol Kupfer pro Mol Enzym, benötigt molekularen Sauerstoff und benützt Ascorbinsäure als Kofaktor. Sie weist keine besondere Substratspezifität auf und oxidiert folglich auch andere Phenylethylamine zu Phenylethanolaminen wie z. B. Tyramin zu Octamin. Inhibiert wird das Enzym durch kupferchelatierende Agenzien wie Glutathion, Mercaptoethanol und Coenzym A. So führte die Behandlung von Tieren mit dem Kupferchelator FLA-63 – Bis(1-methyl-4-homopiperazinyl-thiocarbonyl)disulfid – zu einer signifikanten Reduktion von neuronalem Noradrenalin bei gleichzeitigem Anstieg von Dopamin.

N-Methylierung von Noradrenalin führt letztlich zur Synthese von Adrenalin. Das hierfür zuständige Enzym Phenylethanolamin-*N*-Methyltransferase wird fast ausschließlich in der Nebenniere exprimiert, mit nur geringen Spuren in Herz und Gehirn.

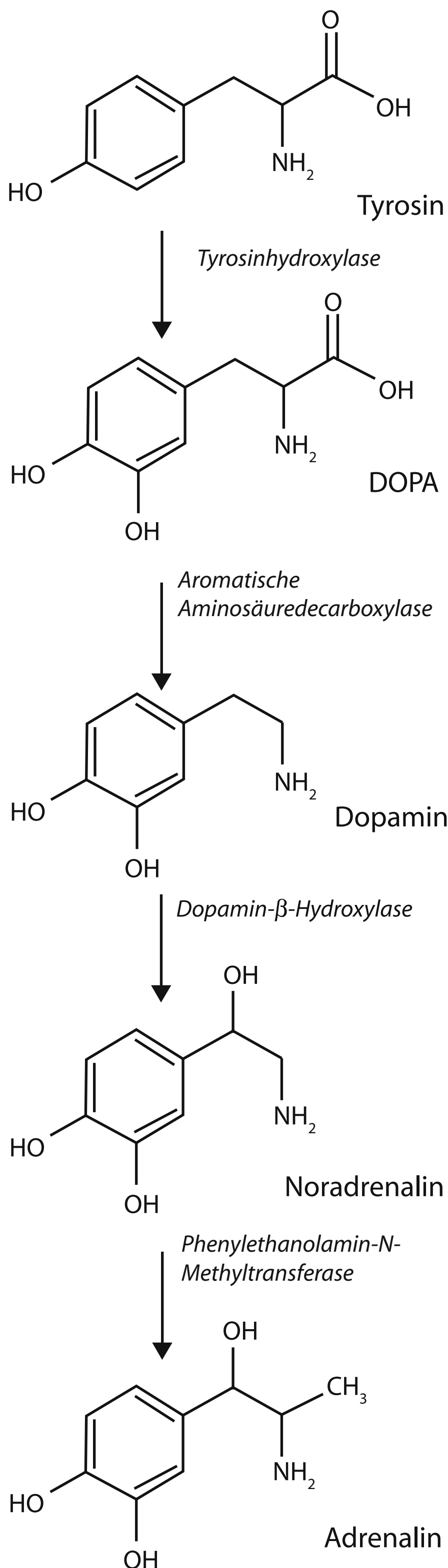


Abb. 9.8. Biosynthese der Katecholamine

9.6.2 Adrenozeptoren

Nach Freisetzung aus noradrenergen bzw. adrenergen Neuronen oder der Nebenniere binden die Transmitter an spezifische Rezeptoren auf den Effektorzellen. Diese Rezeptoren wurden zunächst in zwei Klassen eingeteilt: α- und β-Adrenozeptoren (Calcada u. de Artinano 2001; Hieble et al. 1995). Die Entwicklung selektiver Liganden sowie die Klonierung von mehreren Adrenozeptoren zeigten, dass diese Mitglieder einer größeren Genfamilie G-Protein-gekoppelter Rezeptoren sind. Zusätzlich zu der klassischen Einteilung aufgrund des pharmakologischen Profils werden Adrenozeptoren mittlerweile, basierend auf nachgeschalteten Effektorsystemen, folgendermaßen unterteilt:

- **α_1-adrenerge Rezeptoren:** Diese stimulieren verschiedene Phospholipasen und aktivieren spannungsgesteuerte Calciumkanäle, mittlerweile sind mehrere cDNAs für α_1-Adrenozeptoren isoliert worden.
- **α_2-adrenerge Rezeptoren:** Die Aktivierung α_2-adrenerger Rezeptoren bewirkt eine Inhibition der Adenylatcyclase und spannungsgesteuerter Calciumkanäle sowie eine Aktivierung calciumabhängiger Kaliumkanäle.
- **β-adrenerge Rezeptoren:** Diese sind an das Second-Messenger-System der Adenylatcyclase gekoppelt.

Die pharmakologischen Wirkungsprofile von Noradrenalin und Adrenalin unterscheiden sich insofern, als Noradrenalin stärker mit α- und β_1-Rezeptoren, Adrenalin dagegen mit allen adrenergen Rezeptoren etwa gleich reagiert. Nichtselektive α-Adrenozeptorantagonisten sind Tolazolin und Phenoxybenzamin, nichtselektive β-Adrenozeptorantagonisten sind u. a. Pindolol und Propranolol. Für Einen Überblick über Adrenozeptoren, ihren Wirkmechanismus und selektive Agonisten und Antagonisten bietet ◻ Tab. 9.3.

Tab. 9.3. Adrenozeptoren

Rezeptorklasse	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Effektorsystem	PLC ↑	AC ↓	AC ↑	AC ↑	AC ↑
Subtypen	$\alpha_{1A}/\alpha_{1B}/\alpha_{1D}$	$A_{2A}/\alpha_{2B}/\alpha_{2C}$	–	–	–
Agonisten	Cirazolin Methoxamin	Clonidin Guanabenz	Xamoterol	Salmeterol Clenbuterol	BRDL37344 ZD7114
Antagonisten	Corynanthin	Yohimbin	Betaxolol	ICI 1 18551	SR59230A

AC Adenylatcyclase, *PLC* Phospholipase C

Noradrenalintransport

Die noradrenerge Neurotransmission wird durch eine rasche Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt zurück in präsynaptische Axonterminalen beendet. Dieser Prozess wird durch ein selektives Transporterprotein, den **Noradrenalintransporter** mediiert, der zusammen mit dem Serotonintransporter einer gemeinsamen Genfamilie angehört (▶ 9.5.2). Antidepressiva, die selektiv den Noradrenalintransporter blockieren, sind u. a. Desipramin, Reboxetin, Nisoxetin und Nortriptylin. Synaptisches Noradrenalin kann auch nach Methylierung durch die Katecholamin-*O*-Methyltransferase (COMT) in einem weiteren Schritt zu 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykolaldehyd desaminiert werden. Intrazelluläres Noradrenalin wird entweder durch einen monoaminselektiven vesikulären Monoamintransporter in synaptische Vesikel transloziert oder durch eine mitochondriale Monoaminoxidase zu 3,4-Dihydroxyphenylglykol (DHPG) desaminiert.

9.6.3 Noradrenerge Neurotransmission

Einen Überblick über die noradrenerge Synapse gibt Abb. 9.9. Tyrosin (Tyr) wird durch aktiven Transport in das Neuron aufgenommen und durch die Tyr-Hydroxylase in Dihydroxyphenylalanin (Dopa) überführt. Nach Decarboxylierung durch die aromatische Aminosäuredecarboxylase (AADC) entsteht Dopamin (DA), das durch die Dopamin-β-Hydroxylase (DβH) in Noradrenalin (NA) überführt wird. Dieses wird durch den vesikulären Monoamintransporter (vMAT) in die synaptischen Vesikel transloziert. Nach Exozytose diffundiert NA in den synaptischen Spalt und bindet postsynaptisch an G-Protein gekoppelte α- und β-Adrenozeptoren. Aktivierung präsynaptischer α_2-Autorezeptoren an der Nervenendigung beeinflussen die Synthese und Freisetzung von NA, während somatodendritische α_2-Autorezeptoren (im Bild nicht gezeigt) die Impulsrate modulieren. Die noradrenerge Neurotransmission wird zu 90% beendet durch Wiederaufnahme von NA in die präsynaptische Nervenendigung durch einen hochaffinen Noradrenalintransporter (NAT). Auch kann NA extraneuronal durch die Katecholamin-*O*-Methyltransferase (COMT) zu Normetanephrin methyliert werden, das anschließend durch oxidative Desaminierung durch die Monoaminoxidase (MAO) zu 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) metabolisiert werden kann. Intraneuronal wird NA entweder wieder in die synaptischen Vesikel transportiert oder durch eine mitochondriale MAO zu 3,4-Dihydroxyphenylglykol (DHPG) desaminiert.

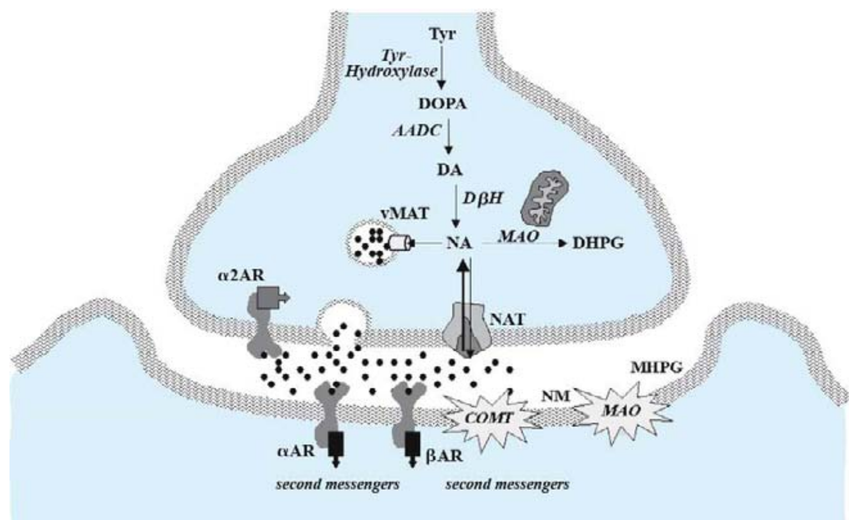


Abb. 9.9. Noradrenerge Synapse. Abkürzungen s. Text

Eine Verminderung bzw. Steigerung der noradrenergen Neurotransmission kann durch unterschiedliche Mechanismen erfolgen (Übersicht: Beeinflussung der noradrenergen Neurotransmission).

Beeinflussung der noradrenergen Neurotransmission

1. **Verminderung durch**
   - Inhibition der Tyr-Hydroxylase durch α-Methyltyrosin
   - Inhibition der DβH durch das Dithiocarbamat-Derivat FLA-63
   - Depletion noradrenerger Vesikel durch Reserpin und Tetrabenazin
   - Aktivierung präsynaptischer α_2-Autorezeptoren durch Clonidin
   - Antagonisten postsynaptischer Noradrenalinrezeptoren
2. **Steigerung durch**
   - Inhibition der MAO durch MAO-Hemmer wie z. B. Pargylin
   - Blockade des NAT durch trizyklische Antidepressiva (z. B. Desipramin), SNRI (z. B. Nisoxetin) oder Kokain
   - Noradrenalinfreisetzung durch Umkehrtransport durch selektive Amphetamine
   - Inhibition der COMT durch Tropolon
   - Inhibition präsynaptischer Autorezeptoren

9

9.7 Dopamin

Lange Zeit galt Dopamin lediglich als Vorstufe der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin. Erst die ausgesprochen unterschiedliche Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im ZNS ließ schwedische Forscher vermuten, dass Dopamin zusätzlich zu seiner Funktion als Noradrenalinvorstufe eine eigene biologische Rolle spielen könnte. Die Entdeckung, dass bei Parkinsonpatienten eine markante Verminderung des Dopamingehalts im Striatum zu messen war und dass die Gabe der Dopaminvorstufe **L-Dopa** die klinischen Symptome der Patienten deutlich verbesserte, erhärtete die Vermutung, dass Dopamin ein eigenständiger Neurotransmitter ist.

9.7.1 Dopaminkatabolismus und Transport

Die **Dopaminbiosynthese** und die Rolle der dabei involvierten Enzyme wurden bereits bei der Noradrenalin/Adrenalin-Synthese beschrieben (▶ 9.6.1). Vergleichbar der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission wird auch die dopaminerge Neurotransmission durch eine rasche und effiziente Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt in die vorgeschaltete Nervenendigung beendet. Dieser Schritt wird durch einen spezifischen **Dopamintransporter** vermittelt, der auch der Genfamilie Na^+-abhängiger Neurotransmittertransporter angehört (▶ 9.5.1). Selektive Blocker des Dopamintransporters sind Nomifensin, Bupropion und Mazindol.

Der Dopaminkatabolismus ist dem von Noradrenalin vergleichbar: Dopamin kann extraneuronal durch COMT zu 3-Methoxytyramin methyliert und anschließend durch eine membranständige Monoaminoxidase zu Homovanillinsäure metabolisiert werden oder nach Aufnahme in die Präsynapse intrazellulär wieder in die synaptischen Vesikel transportiert werden. In der Zelle kann es auch durch eine mitochondriale Monoaminoxidase zu 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure desaminiert werden.

9.7.2 Dopaminrezeptoren

Alle Dopaminrezeptoren gehören zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Generell werden aufgrund funktioneller und pharmakologischer Kriterien zwei Klassen unterschieden: die D_1- und D_2-Rezeptoren (Emilien et al. 1999). Zur Klasse der D_1-Rezeptoren gehören die mittlerweile klonierten D_1- und D_5-Subtypen, zur Klasse der D_2-Rezeptoren gehören die Subtypen D_2, D_3 und D_4. D_1-Rezeptoren aktivieren die Adenylatcyclase und finden sich ausschließlich postsynaptisch in Nucleus caudatus und Putamen, im Nucleus accumbens, im olfaktorischen Tuberkel, im frontalen Kortex, der D_5-Subtyp auch im Hippokampus und Hypothalamus. D_2-Rezeptoren inhibieren die Adenylatcyclase und finden sich postsynaptisch und als Autorezeptoren an dopaminergen Nervenendigungen oder somatodendritisch lokalisiert. Anatomisch sind sie in Nucleus caudatus und Putamen, im Nucleus accumbens, im olfaktorischen Tuberkel sowie im frontalen Kortex exprimiert. Einen Überblick über Dopaminrezeptoren und ihre Agonisten und Antagonisten gibt Tab. 9.4.

9.7.3 Dopaminerge Neurotransmission

Einen Überblick über die dopaminerge Synapse bietet Abb. 9.10. Tyrosin (Tyr) wird aktiv in das Neuron aufgenommen und durch die Tyr-Hydroxylase in Dihydroxyphenylalanin (DOPA) überführt. Durch Decarboxylierung durch die aromatische Aminosäuredecarboxylase (AADC) entsteht Dopamin (DA). Dieses wird durch den vesikulären Monoamintransporter (vMAT) in die synaptischen Vesikel transloziert. Nach Exozytose diffundiert DA in den synaptischen Spalt und bindet postsynaptisch

Tab. 9.4. Dopaminrezeptoren

Rezeptorklasse	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5
Effektorsystem	AC ↑	AC ↓	AC ↓	AC ↓	AC ↑
Agonisten	SKF38393	Bromocriptin	7-OH-DPAT	CP-226	SKF38393
Antagonisten	SCH23390	Sulpirid	UH-232	Clozapin	SCH23390

AC Adenylatcyclase, *PLC* Phospholipase C

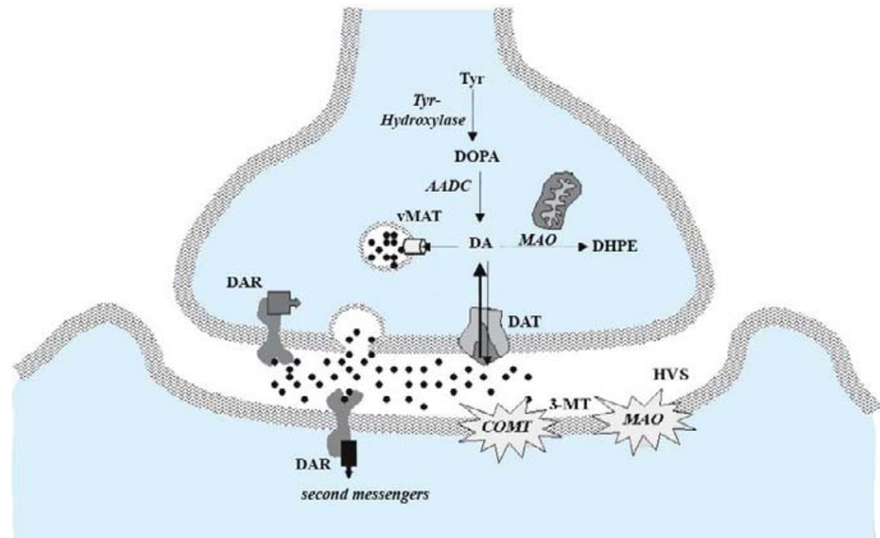


Abb. 9.10. Dopaminerge Synapse. Abkürzungen s. Text

an G-Protein-gekoppelte Dopaminrezeptoren. Aktivierung präsynaptischer Dopaminrezeptoren erniedrigen die Synthese und Freisetzung von DA. Die dopaminerge Neurotransmission wird beendet durch Wiederaufnahme von DA in die präsynaptische Nervenendigung durch einen hochaffinen Dopamintransporter (DAT). DA kann auch extraneuronal durch die Katecholamin-*O*-Methyltransferase (COMT) zu 3-Methoxytyramin (3-MT) methyliert und anschließend durch oxidative Desaminierung durch die Monoaminoxidase (MAO) zu Homovanillinsäure (HVS) metabolisiert werden. Intraneuronal wird DA entweder wieder in die synaptischen Vesikel transportiert oder durch eine mitochondriale MAO zu 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure (DHPE) desaminiert.

Die dopaminerge Neurotransmission kann durch unterschiedliche Mechanismen vermindert bzw. verstärkt werden (Übersicht: Beeinflussung der dopaminergen Neurotransmission).

Beeinflussung der dopaminergen Neurotransmission

1. **Verminderung durch**
   - Inhibition der Tyr-Hydroxylase durch α-Methyltyrosin
   - Depletion dopaminerger Vesikel durch Reserpin und Tetrabenazin
   - Aktivierung präsynaptischer Dopaminrezeptoren
2. **Verstärkung durch**
   - Inhibition der MAO durch MAO-Hemmer wie z. B. Pargylin
   - Blockade des DAT durch Nomifensin oder Kokain
   - Dopaminfreisetzung durch Umkehrtransport durch selektive Amphetamine
   - Inhibition der COMT durch Tropolon
   - Gabe von DOPA

9.8 Histamin

Am Anfang des letzten Jahrhunderts, als gezeigt wurde, dass Histamin ein endogener Bestandteil auch neuronaler Zellen ist, wurde vermutet, dass dieses Amin auch als Transmitter oder Neuromodulator agieren könnte. Erst später stellte sich heraus, dass Histamin in der Tat einer der aminergen Transmitter ist, der eine wichtige Rolle in verschiedenen physiologischen Prozessen wie Schlaf-Wach-Rhythmus, hormonelle Sekretion, Thermoregulation, Gedächtnisbildung etc. spielt. In peripheren Geweben findet sich Histamin v. a. in den Mastzellen, wo es von großer Bedeutung für die Pathogenese von Allergien ist. Nach der Degranulation der Mastzellen führt die Freisetzung von Histamin zu den bekannten Symptomen allergischer Reaktionen von Haut und Atemwegen. Da Mastzellen nicht im Gehirn vorkommen und Histamin nicht die Blut-Hirn-Schranke überqueren kann, konnte angenommen werden, dass Histamin in Neuronen synthetisiert wird und folglich ein klassischer Neurotransmitter ist (Schwartz et al. 1991). Hinzu kam auch der Befund, dass Antihistaminika zentralnervös gesteuerte Veränderungen wie Benommenheit oder Hunger hervorrufen können.

9

9.8.1 Biosynthese von Histamin

Histamin wird in definierten Zellen des Nucleus tuberomammilaris im posterioren Hypothalamus gebildet, die von dort diffus in die zerebralen Areale projizieren. Es entsteht durch Decarboxylierung der Aminosäure Histidin. In vitro kann Histidin sowohl durch die aromatische Aminosäuredecarboxylase (▶ 9.5.1) als auch durch eine spezifische Histidindecarboxylase decarboxyliert werden (Abb. 9.11). Das pH-Optimum, die Affinität für Histidin sowie die regionale Enzymverteilung lassen vermuten, dass im Gehirn die Histidindecarboxylase für die Biosynthese von Histamin zuständig ist.

Bislang wurde mit α-Fluormethylhistidin ein selektiver Inhibitor der Histidindecarboxylase identifiziert. Die Substanz bildet eine irreversible kovalente Bindung mit einem Serinrest in der aktiven Tasche des Enzyms aus. Der Wirkstoff inhibiert weder die aromatische Aminosäuredecarboxylase noch andere histaminmetabolisierende Enzyme und ist somit ein wichtiges Werkzeug bei der In-vivo-Manipulation der physiologischen Wirkung von Histamin.

Abgebaut wird Histamin einerseits durch zweifache Oxidation zu Imidazolacetaldehyd und anschließend zu Imidazolessigsäure oder durch Methylierung durch die Histaminmethyltransferase zu Methylhistamin. Da die Diaminoxidase neuronal nicht exprimiert wird, wird Histamin im Gehirn ausschließlich über Methylierung und anschließende Desaminierung durch die Monoaminoxidase katabolisiert.

9.8.2 Histaminrezeptoren

Die Signaltransduktion aller bisher identifizierten Histaminrezeptoren erfolgt über die Kopplung an G-Proteine, wobei H_1-Rezeptoren über Aktivierung der Phospholipase C die Bildung von Diacylglycerin (DAG) und Inositoltrisphosphat (IP_3), H_2-Rezeptoren über Aktivierung der Adenylatcyclase die Bildung von cAMP erhöhen. Der Signaltransduktionsmechanismus von H_3-Rezeptoren ist noch nicht geklärt. Einen Überblick über das pharmakologische Profil und Wirkmechanismen von Histaminrezeptoren bietet Tab. 9.5.

Tab. 9.5. Histaminrezeptoren

Rezeptorklasse	H_1	H_2	H_3
Effektorsystem	IP3/DAG↑	cAMP↑	?
Agonisten	2-(*m*-Bromophenyl)histamin	Amphetamin	*R*-α-Methylhistamin
Antagonisten	Mepyramin Triprolidin	Rantidin Tiotidin	Thioperamid Clobenprobit

IP_3 Inositoltrisphosphat, *DAG* Diacylglycerin, *cAMP* zyklisches Adenosinmonophosphat

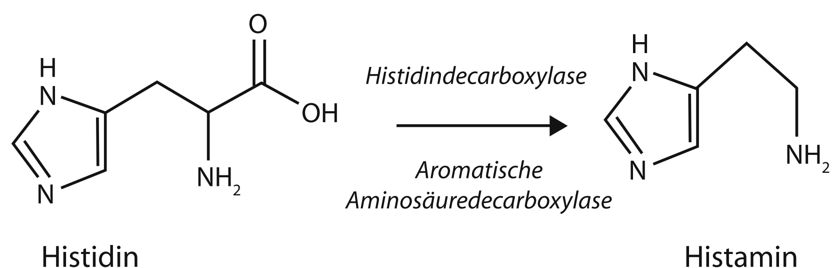


Abb. 9.11. Biosynthese von Histamin

Literatur

Calcada B, de Artinano A (2001) Alpha-adrenoceptor subtypes. Pharmacol Res 44: 195–208
Corringer P-J, Le Novère N, Changeux J-P (2000) Nicotinic receptors at the amino acid level. Annu Rev Pharmacol Toxicol 40: 431–458
Deken SL, Fremeau RT, Quick MW (2002) Family of sodium-coupled transporters for GABA, glycine, proline, betaine, taurine, and creatine: pharmacology, physiology and regulation. In: Reith MEA (ed) Neurotransmitter transporters. Structure, function and regulation, 2nd edn. Humana Press, Totowa, NJ, pp 193–233
Emilien G, Maloteaux JM, Geurts M, Hoogenberg K, Cragg S (1999) Dopamine receptors – physiological understanding to therapeutic intervention potential. Pharmacol Ther 84: 133–156
Hieble JP, Bondinell WE, Ruffolo RP (1995) Alpha- and beta-adrenoceptors: from the gene to the clinic. 1. Molecular biology and adrenoceptor subclassification. J Med Chem 38: 3415–3444
Nemeroff CB (1998) Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century. Biol Psychiatry 44: 517–525
Okuda T, Haga T, Kanai H, Endou T, Ishihara I, Katsura I (2000) Identification and characterization of a high-affinity choline transporter. Nature Neurosci 3: 120
Rudnick G, Wall SC (1992) The molecular mechanism of «ecstasy" [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)]: Serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin-release. Proc Natl Acad Sci USA 89: 1817–1821
Schloss P, Püschel A, Betz H (1994) Neurotransmitter transporters: new members of known families. Curr Opin Cell Biol 6: 595–599
Schloss P, Williams DC (1998) The serotonin transporter: a major target for antidepressant drugs. J Psychopharmacol 12: 115–121
Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pollard H, Ruat M (1991) Histaminergic transmission in the mammalian brain. Physiol Rev 71: 1–51
Sitte HH, Scholze P, Schloss P, Pifl C, Singer EA (2000) Characterization of carrier-mediated release in human embryonic kidney 293 cells stabely expressing the rat serotonin transporter: a superfusion study. J Neurochem 74: 1317–1324
Uphouse L (1997) Multiple serotonin receptors: too many, not enough, or just the right number? Neurosci Biobehav Rev 21: 679–698
Van Koppen CJ, Kaiser B (2003) Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signaling. Pharmacol Ther 98: 197–220

Peptide

Martin E. Keck und Rainer Landgraf

Wesentliche Befunde aus den Grundlagenwissenschaften haben zu der Einsicht geführt, dass psychopharmakologische Strategien jenseits der Synapse und ihrer »klassischen« Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin dringend notwendig sind. Insgesamt zählen neuropeptiderge Systeme und ihre mögliche pharmakologische Beeinflussung derzeit zu den aussichtsreichsten Kandidaten auf der Suche nach kausaler ansetzenden und somit schneller und selektiver wirksamen Therapiestrategien. Eine der Schwierigkeiten liegt jedoch darin, dass ein und dasselbe Neuropeptid, von demselben Neuron von verschiedenen Bereichen der Zellmembran freigesetzt, ganz unterschiedliche neuroendokrine und Verhaltenskonsequenzen haben kann. Demzufolge sind bei einer »globalen« – weil systemischen – pharmakologischen Beeinflussung, auch mit Hinblick auf einzelne Neuronenpopulationen, unterschiedliche und teilweise entgegengesetzt wirkende Effekte zu erwarten, die sich möglicherweise gegenseitig auslöschen könnten.

Im Folgenden werden präklinische und klinische Befunde zu wichtigen neuropeptidergen Systemen (z. B. Kortikotropin-Releasing-Hormon CRH, Arginin-Vasopressin AVP) erläutert. Wesentliche andere, jedoch im Hinblick auf psychiatrische Effekte bislang weniger gut untersuchte Neuropeptide sind Calcitonin, Parathormon, Angiotensin II, Leptin, das neu entdeckte Opioid Nozizeptin (Orphanin Q), Galanin, die natriuretischen Peptide, Somatostatin (Somatropin-release-inhibiting-Faktor, SRIF), vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Wachstumshormon (*growth hormone*, GH), Prolaktin und Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH). Aus der zunehmenden Involvierung auch dieser Neuropeptide in tierexperimentelle und klinische Studien ist ein zusätzlicher Impetus für innovative diagnostische und therapeutische Ansätze zu erwarten.

9.9 Neuropeptide – Grundlagen

Peptide bestehen aus einer Kette von Aminosäuren (AS) und unterscheiden sich von Proteinen lediglich durch ihre Größe und somit durch ihr Molekulargewicht. Das Konzept, wonach Peptide wie Vasopressin (Arginin-Vasopressin, AVP), Cholezystokinin (CCK), vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und Somatostatin sowohl peripher (z. B. Niere, Gastrointestinaltrakt) als auch im zentralen Nervensystem (ZNS) synthetisiert und freigesetzt werden können und über neuronale Rezeptoren wirken (Neuropeptide), wurde erstmals Ende der 1960-er Jahre von de Wied in Utrecht formuliert (de Wied 1999). In zahlreichen Fällen wirken periphere und zentralnervöse Effekte desselben Neuropeptids koordiniert und synergistisch (z. B. Oxytozin: peripher auf die Milchejektion, zentral auf mütterliches Verhalten).

Neuropeptide entstehen aus größeren, biologisch inerten Vorläuferproteinen, sog. Propeptiden, welche wiederum aus Präpropeptiden gebildet werden (◘ Tab. 9.7). Ihr enzymatischer Um- und Abbau erfolgt durch Exo- und Endopeptidasen wie z. B. Angiotensin-converting-Enzym (ACE). Neuropeptide können sowohl nichtzentralnervöse Gewebe und Organe als auch Neurone beeinflussen und somit Funktionen des Gehirns und peripherer Organe integrieren und aufeinander abstimmen. Nach neuropeptidinduzierter Aktivierung reagieren die Rezeptoren nicht direkt mit den verschiedenen Second-Messenger-Systemen, sondern nutzen das Effektorsystem der GTP-bindenden Proteine (G-Proteine).

In ihrer Funktion sind sämtliche Neuropeptide äußerst plastisch: Diese kann je nach Gewebe, Metabolismus und der Anwesenheit anderer Hormone oder Neurotransmitter variieren (◘ Übersicht: Funktionen von Neuropeptiden).

Funktionen von Neuropeptiden

- **Wirkung als Neurohormone:** Freisetzung in Gefäße, um über das Blut zu Zielorganen transportiert zu werden
- **Wirkung als Neurotransmitter:** Freisetzung nach Ca^{2+}-Einstrom aus Nervenendigungen in den synaptischen Spalt mit nachfolgender Änderung des Membranpotenzials der postsynaptischen Zelle
- **Wirkung als Neuromodulatoren:** Diese sind nach Bindung an spezifische zellmembranständige Rezeptoren selbst nicht in der Lage, ein exzitatorisches oder inhibitorisches postsynaptisches Potenzial auszulösen, können aber die Antwort der postsynaptischen Zelle auf einen zuvor oder zeitgleich freigesetzten Neurotransmitter deutlich verändern

Ein Neuropeptid kann hierbei im ZNS regionalspezifisch an einigen Synapsen als **Neurotransmitter**, an anderen als **Neuromodulator** wirken. Als Neuromodulatoren können Neuropeptide nicht nur in den synaptischen Spalt, sondern von der gesamten Nervenzellmembran (Soma, Dendriten, Axon) freigesetzt werden und durch Diffusion in der Extrazellulärflüssigkeit über relativ große Distanzen von mehreren 100 µm die Zielneuronen erreichen (Prinzip der Volumentransmission; Fuxe u. Agnati 1991). Ihre Wirkung ist daher zeitlich nicht scharf begrenzt. Über

kurze Distanzen können Neuropeptide, die bereits in sehr geringen Konzentrationen (pico- bis nanomolar) biologisch wirksam sein können, autokrine (d. h. das eigene Neuron beeinflussende) oder parakrine (d. h. die Nachbarzelle betreffende) Wirkungen ausüben. Dementsprechend finden sich Neuropeptidrezeptoren auch auf den Perikaryen und Axonterminalen von Neuronen, die klassische Neurotransmitter enthalten. In die Blutbahn oder den Liquor sezerniert oder via Diffusion entlang Nervenbahnen, ist über längere Distanzen eine neurohormonale, neuroendokrine Wirkung möglich.

Mit klassischen Neurotransmittern wie z. B. Acetylcholin, Monoaminen und γ-Aminobuttersäure (GABA) sind Neuropeptide oftmals in denselben Neuronen kolokalisiert (Tab. 9.6). Die Freisetzung der Neuropeptide ist Ca^{2+}-abhängig und kann zusammen mit den klassischen Neurotransmittern erfolgen, geschieht jedoch in der Regel auf stärkere und höherfrequente Stimuli (*bursts*). Hieraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass neuropeptiderge Systeme v. a. unter potenziell pathologischen Bedingungen aktiv und damit einer therapeutischen Beeinflussung zugänglich sind (Hökfelt et al. 2000). Das Muster, die Dauer und die Frequenz der Stimulation bestimmen auch die simultane oder selektive Freisetzung von Neuropeptiden und/oder klassischen Neurotransmittern aus einem Neuron.

Ein weiterer, wichtiger Unterschied zu klassischen Neurotransmittern besteht darin, dass Neuropeptide im Zellsoma (Perikaryon) synthetisiert und über gerichteten Transport (*differential routing*; Landry et al. 2003) zu den Dendriten bzw. Axonen transportiert werden. Nach Freisetzung findet keine Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron statt.

Neuropeptide weisen eine Reihe zusätzlicher Besonderheiten auf, die mit Blick auf die Notwendigkeit humandiagnostischer und -therapeutischer Ansätze eine kritische Betrachtung verdienen. Hierzu zählt u. a. die variable Konzentration zahlreicher Neuropeptide im Liquor. Flussrichtung der extrazellulären Flüssigkeit sowie Konzentrationsgradienten lassen den Schluss zu, dass im Liquor vorhandene Neuropeptide für die interneuronale Kommunikation nicht mehr zur Verfügung stehen, mit-

Tab. 9.6. Kolokalisation von klassischen Neurotransmittern und Neuropeptiden

Transmitter	Neuropeptid	Gewebe
Dopamin	Neurotensin Cholezystokinin (CCK) Substanz P Neurotensin, Galanin, GnRH Calcitonin	Mesenzephalon Eminentia mediana
Noradrenalin	Enkephaline Neuropeptid Y Pankreatische Polypeptide Somatostatin	Locus coeruleus Ganglion cervicale superior Locus coeruleus Medulla oblongata Rhombenzephalon, Pankreas sympathische Nerven sympathische Ganglien
Adrenalin	Neurotensin Neuropeptid Y Substanz P TRH Enkephalin 	Medulla oblongata Medulla oblongata Pons, Nebennierenmark
Acetylcholin	VIP Enkephalin Substanz P	Cortex cerebri Autonome Ganglien Glandula submandibularis Neurone der Kochlea Pons
GABA	Somatostatin Motilin Substanz P	Thalamus Zerebellum Cortex cerebri
Serotonin	Somatostatin Calcitonin Substanz P	Schilddrüse Medulla oblongata, Raphekerne

CCK Cholezystokinin, *GnRH* Gonadotropin-Releasing-Hormon, *TRH* Thyreotropin-Releasing-Hormon, *VIP* vasoaktives intestinales Peptid

hin biologisch inert sind. Zudem reflektieren sie die häufig regionalspezifischen Peptideffekte im Gehirn bestenfalls »global«, d. h. zeitlich und räumlich integriert. Die genannten Einschränkungen gelten für Lumballiquor in einem höheren Maß als z. B. für Liquor der Cisterna magna. Noch schwieriger gestaltet sich in der Regel die Interpretation von Peptidkonzentrationen im postmortalen Gewebe (Binder et al. 2003). Gleichwohl, auch aus Mangel an Alternativen, generiert die Erfassung möglichst zahlreicher Parameter testbare Hypothesen, die für Diagnose und Therapie gleichermaßen wertvoll sein können.

Die beschriebene Komplexität der Signaltransduktion durch Neuropeptide, die erst seit kurzer Zeit zunehmend erkannt wird, sowie der fehlende oder inkonsistente Nachweis von Veränderungen in klassischen Neurotransmittersystemen, haben zu der berechtigten Vermutung geführt, dass anstelle primär quantitativer Veränderungen dieser Transmittersysteme die neuropeptiderge Transmission in zentralnervösen Schaltkreisen verändert sein und zur Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen beitragen könnte. Derzeit liegen jedoch nur sehr wenige Therapiestudien vor. Die Blut-Hirn-Schranke ist für endogene Neuropeptide in physiologisch relevanten Konzentrationen nicht passierbar. Exogene Neuropeptide können sie nach Applikation relativ hoher Dosen geringfügig penetrieren. Die Synthese selektiv wirksamer, hochaffiner, parenteral verabreichbarer nichtpeptiderger Agonisten und Antagonisten mit akzeptabler Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit erweist sich in diesem Kontext als erhebliche Herausforderung (Hruby 2002).

Aus der Vielzahl an derzeit bekannten Neuropeptiden werden im Folgenden exemplarisch einige wesentliche Systeme näher betrachtet.

9.10 Neurotensin

Neurotensin (NT) besteht aus 13 AS und entsteht aus einem 170 AS großen Vorläuferprotein, welches zudem das Hexapeptid Neuromedin N enthält (Tab. 9.7). Die NT-vermittelte Neuromodulation und -transmission wird hauptsächlich durch verschiedene Peptidasen beendet, unter ihnen die neutrale Endopeptidase 24.11, ACE und Metalloendopeptidase 24.16 (Binder et al. 2003). Derzeit sind im ZNS drei Rezeptoren für NT bekannt:
1. NT_1, der NT mit hoher Affinität bindet,
2. der niedrigaffine NT_2-Rezeptor sowie
3. der intrazellulär lokalisierte NT_3, zuvor als gp95/Sortilin bezeichnet.

Im Mittelhirn ist NT hauptsächlich in dopaminergen Neuronen, oftmals zusammen mit dem Neuropeptid CCK, lokalisiert. Ebenso findet sich eine hohe Kolokalisation in der Amygdala, im Nucleus interstitialis striae terminalis (*bed nucleus of the stria terminalis*, BNST) sowie im lateralen Septum (Binder et al. 2003). Ähnlich wie CCK kann NT die Affinität von Dopaminrezeptoren verändern. Aufgrund der gut charakterisierten Interaktion mit der dopaminergen Neurotransmission ist NT v. a. im Hinblick auf seine mögliche Rolle in der Ätiopathogenese schizophrener Spektrumerkrankungen und bezüglich der Wirkmechanismen von Antipsychotika von Interesse.

9.10.1 Tierexperimentelle Befunde

Die **akute Gabe** von typischen und atypischen Antipsychotika erhöht im Tiermodell die elektrophysiologische Aktivität dopaminerger Neurone in der Area tegmentalis ventralis (VTA) und die Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens. Die **chronische Gabe** hingegen vermindert die elektrophysiologische Aktivität in der VTA über einen Depolarisationsblock und führt somit zur verminderten Freisetzung von Dopamin an den Terminalen im Nucleus accumbens (Grace et al. 1997). Je nach Wirkungsort (Perikarya oder Axonterminalen) beeinflusst auch NT die dopaminerge Transmission: An den Perikarya mesenzephaler dopaminerger Neurone besteht ein rezeptorvermittelter exzitatorischer Effekt, an den striatalen Axonterminalen hingegen hemmt es die Dopaminausschüttung.

In **hohen Dosen** erzeugt NT eine verminderte Aktivität dopaminerger Neurone, die dem durch Antipsychotika induzierten Depolarisationsblock ähnelt (Lacy 1993). Dieser Effekt kann jedoch auch über die chronische periphere Gabe von NT-Rezeptorantagonisten erzielt werden (Gully et al. 1997). NT vermindert zudem die Affinität dopaminerger D_2-Rezeptoren im Striatum und im Nucleus accumbens (Fuxe et al. 1995). Dieser Wirkmechanismus ist besonders unter dem Aspekt von Interesse, dass die klinische Wirksamkeit typischer Antipsychotika mit ihrer D_2-Rezeptoraffinität korreliert. Zusammengefasst sind die elektrophysiologischen Eigenschaften von NT-Antagonisten – d. h. Selektivität für das mesolimbische dopaminerge System und depolarisationsblockähnliche Wirkung bei chronischer Gabe – identisch mit denen atypischer Antipsychotika (Binder et al. 2003). Darüber hinaus weist die Gabe von NT und NT-Rezeptorantagonisten in Tiermodellen für schizophrenieähnliche psychophysiologische Verhaltensmuster, dem sensorimotorischen Gating, auf eine Beteiligung dieses Neuropeptids in deren Regulation hin (Binder et al. 2003).

Wichtig zum Verständnis der teilweise widersprüchlich erscheinenden Ergebnisse ist die Tatsache, dass die Funktion eines Neuromodulators meist **regionalspezifisch** ist. So kann die Gabe von NT und dessen Rezeptorantagonisten je nach Applikationsart (systemisch oder in einzelne Hirnregionen) unterschiedliche oder sogar gleiche Effekte erzielen. Eine Zusammenfassung der prä-

Tab. 9.7. Synthese und Rezeptoren wichtiger Neuropeptide

Neuropeptid	Synthese	Rezeptoren
NT	**Präpro-NT/Neuromedin N** (145 AS) → Neurotensin (13 AS); Neuromedin N (6 AS)	**NT_1:** bindet NT mit hoher Affinität **NT_2:** bindet NT mit niedriger Affinität **NT_3:** bindet NT mit hoher Affinität NT_1 und NT_2 sind an G-Protein gebundene Rezeptoren, NT_3 ist ein intrazellulärer Rezeptor, früher als gp95/Sortilin bekannt
CCK	**Präpro-CCK** (115 AS) → CCK-8 (8 AS) häufigere Form; CCK-33 (33 AS); CCK-58 (58 AS)	**CCK_A:** hohe Affinität für CCK **CCK_B:** hohe Affinität für CCK Beide sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, CCK_B ist im ZNS häufiger
Opioide	**Proopiomelankortin** (POMC) → β-Endorphin + ACTH + αMSH oder ACTH + β-Lipotropin → α-,β-,γ-Endorphine **Proenkephalin** → Methionin(met)-Enkephalin; Leucin(leu)-Enkephalin **Prodynorphin** → Dynorphin A and B; α- und β-Neoendorphine	**μ-Opioidrezeptor:** relativ selektiv für β-Endorphine **κ-Opioidrezeptor:** relativ selektiv für Dynorphin A **δ-Opioidrezeptor:** relativ selektiv für met/leu-Enkephalin und β-Endorphine Alle G-Protein gekoppelt
Neurokinine (Tachykinine)	**Präprotachykinin I** → α-, β- und γ- Präprotachykinin → Substanz P (SP) + Neurokinin A (NKA) + Neuropeptid K (NPK) + Neuropeptid γ (NPγ) → Präprotachykinin II → Neurokinin B (NKB)	**NK_1:** relativ selektiv für SP **NK_2:** relativ selektiv für NKA **NK_3:** relativ selektiv für NKB Alle G-Protein gekoppelt
Somatostatin (SRIF)	**Präpro-SRIF** → SRIF (14 AS); SRIF (28 AS) Beide Formen kommen zusammen vor	**SST_1–SST_5** Alle G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
NPY	**Präpro-NPY** → NPY (36 AS)	**NPY_1–NPY_6** **σ_1 (sigma$_1$)** Alle NPY-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt **NPY_3** noch nicht kloniert
Arginin-Vasopressin (AVP)	**Präpro-AVP** → AVP (9 AS); Glykopeptid (39 AS); Neurophysin II	**V_{1a}:** Gehirn **V_{1b}** (V_3): Hypophysenvorderlappen, Gehirn **V_2:** Niere **Oxytozinrezeptor:** Hypophysenvorderlappen (Ratte), Gehirn Alle G-Protein-gekoppelt
OXT	**Präpro-OXT** → OXT (9 AS); Neurophysin I	**Oxytozinrezeptor:** Gehirn, Uterus, Milchdrüsen G-Protein-gekoppelt

NT Neurotensin, *AS* Aminosäuren, *CCK* Cholezystokinin, *SRIF* Somatotropin-Release-inhibierender Faktor, *NK* Neurokinin, *NPY* Neuropeptid Y, *AVT* Arginin-Vasopressin, *OXT* Oxytozin, *POMC* Proopiomelanokortin, *ACTH* adrenokortikotropes Hormon, *MSH* melanozytenstimulierendes Hormon

klinischen Ergebnisse zur Wirkung von Antipsychotika und Neuropeptiden auf die dopaminerge Neurotransmission zeigt ◘ Tab. 9.8. Zunehmende Hinweise deuten auch auf eine mögliche anxiolytische und antidepressive Wirkkomponente von NT_1-Rezeptorantagonisten.

9.10.2 Post-mortem-Befunde

In ◘ Tab. 9.9 sind die wichtigsten Post-mortem-Befunde bezüglich neuropeptiderger Veränderungen (Peptidkonzentrationen, mRNA-Expression, Rezeptorbindung) bei **schizophrenen Patienten** zusammengefasst (Binder et al. 2003). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass nur wenige Studien auf ausführliche Krankenunterlagen zur Ante-mortem-Situation Zugriff hatten. Die meisten Patienten wurden zudem über lange Zeit mit Antipsychotika behandelt, sodass die Unterscheidung zwischen pharmakologisch induzierten und krankheitsspezifischen Veränderungen kaum möglich ist. Auch bei depressiven Patienten wurde eine verminderte NT-Rezeptordichte in kortikalen Hirnregionen nachgewiesen.

◘ **Tab. 9.8.** Gemeinsamkeiten von Antipsychotika und Neuropeptiden bei der Wirkung auf die dopaminerge Neurotransmission

	AP-Effekte, die mit der klinischen Wirksamkeit von AP assoziiert sind			
	Akute AP-Verabreichung		**Chronische AP-Verabreichung**	
	EA VTA ↑	**DA-Freisetzung im NA ↑**	**EA VTA ↓**	**DA-Freisetzung im NA ↓**
Opioide	**Ja** in VTA	**Ja** in VTA	Nein	**Ja** im NA
Tachykinine	**Ja** in VTA	**Ja** in VTA	Nein	Nein
Somatostatin	NU	**Ja** im NA	NU	Nein
Neuropeptid Y	NU	**Ja** im NA	NU	Nein
NT	**Ja** niedrige Dosen in VTA	**Ja** niedrige Dosen in VTA	**Ja** hohe Dosen in VTA	**Ja** im NA und bei hohen Dosen in VTA
NT-Rezeptorantagonist (periphere Verabreichung)	**Ja** akut	Nein	**Ja** chronisch	**Ja** chronisch
CCK	**Ja** in VTA	**Ja** im NA	Nein	**Ja** im NA
CCK_b-Rezeptorantagonist (periphere Verabreichung)	Nein	NU	**Ja** akut/chronisch	NU

AP Antipsychotika, *EA* elektropsysiologische Aktivität, *DA* Dopamin, *NA* Nucleus accumbens, *VTA* Area ventralis tegmentalis, *NU* nicht untersucht, *NT* Neurotensin, *CCK* Cholecystokinin

◘ **Tab. 9.9.** Post mortem nachgewiesene Neuropeptidveränderungen bei schizophrenen Patienten

	PFC	TC	ERC	Hippokampus	Amygdala	NA	NC/Putamen	Mittelhirn
Neurotensin	↑⇓	↔	⇑	↔	↔	↔	↔⇓	⇑ ⬆
CCK	↓↧⇓	↓⇔	↓↧	↓	↓⇔	↔	↔⇔	↥
Opioide (Enkephaline)	NU	NU	NU	NU	↔	↔	↓	↑
Tachykinine (SP)	↔	↔	NU	↑	↔	↔	↑	↔
SRIF	↓	↓	NU	↓	↔	↔	↔	NU
NPY	↓	↓	NU	↔	↔	NU	NU	NU

PFC präfrontaler Kortex, *TC* temporaler Kortex, *ERC* entorhinaler Kortex, *CCK* Cholecystokinin, *SP* Substanz P, *SRIF* Somatotropin-Release-inhibierender Faktor, *NPY* Neuropeptid Y, *NU* nicht untersucht

↓ Peptidkonzentration, ↧ Peptid-mRNA-Expression, ⇓ Rezeptorbindung, ⬆ Rezeptor-mRNA-Expression, ⇑ Rezeptorbindung, ↔ unveränderte Peptidkonzentration, ⇔ unveränderte Rezeptorbindung

9.10.3 Liquoruntersuchungen

In der überwiegenden Mehrzahl der Studien finden sich verminderte NT-Konzentrationen im Liquor schizophrener Patienten; sie scheinen zudem mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren. Die klinisch wirksame Behandlung mit Antipsychotika führt zu einer Normalisierung, wobei der prozentuale Anstieg positiv mit der klinischen Verbesserung der Negativsymptomatik korreliert ist (Sharma et al. 1997; Binder et al. 2003). Für die Krankheitspezifität dieser Befunde spricht, dass sich veränderte NT-Liquorkonzentrationen nicht bei Anorexia nervosa, Depression und der Demenz vom Alzheimer-Typ nachweisen ließen (Binder et al. 2003).

9.11 Cholezystokinin

CCK war neben Substanz P eines der ersten Intestinalhormone, das im ZNS als Neuropeptid nachgewiesen werden konnte (Vanderhaegen et al. 1975). Es entsteht aus einem 115 AS umfassenden Vorläuferprotein (◘ Tab. 9.7). Es existieren mehrere biologisch aktive CCK-Varianten, wobei die häufigste im ZNS vorkommende Form das sulfatierte Oktapeptid CCK-8 darstellt. CCK bindet mit hoher Affinität an CCK-A- und CCK-B-Rezeptoren. CCK wird in Kortex, Hippokampus und Substantia nigra synthetisiert. Hohe Konzentrationen finden sich in Nucleus caudatus und Putamen, Nucleus accumbens, Septum, Thalamus und im periaquäduktalen Grau (Crawley u. Corwin 1994).

Ähnlich NT ist CCK in hohem Maße im Mittelhirn mit Dopamin, in Neuronen des Hypothalamus zudem mit dem Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH), einem Neuropeptid, kolokalisiert (◘ Tab. 9.6). **CCK-A-Rezeptoren** finden sich hauptsächlich in Hypothalamus und Nucleus accumbens, **CCK-B-Rezeptoren** sind weiter verbreitet und wurden in Kortex, Nucleus accumbens, Amygdala, Hippokampus, Hypothalamus sowie im Zerebellum nachgewiesen. Aufgrund der beschriebenen Neuroanatomie wird dem CCK-System v. a. eine Rolle in der Ätiopathogenese der **Schizophrenie** sowie der **Angsterkrankungen** zugeschrieben.

9.11.1 Tierexperimentelle Befunde

Wie NT und Antipsychotika beeinflusst auch CCK die dopaminerge Neurotransmission: Über CCK-A-Rezeptoren wird die elektrophysiologische Aktivität dopaminerger Neurone in VTA und Substantia nigra erhöht und die stimulierte Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens verstärkt. Im Gegensatz hierzu wird die stimulierte Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens über CCK-B-Rezeptoren abgeschwächt (Crawley u. Corwin 1994). Eine weitere Analogie zu NT und antipsychotisch wirksamen Pharmaka besteht darin, dass CCK ebenfalls die Affinität von D_2-Rezeptoren in Striatum und Nucleus accumbens vermindert (Fuxe et al. 1995). Die akute und chronische systemische Verabreichung von **CCK-B-Rezeptorantagonisten** reduziert die elektrophysiologische Aktivität dopaminerger Neurone in der VTA sowie der Substantia nigra; im Gegensatz zu NT-Rezeptorantagonisten und Antipsychotika erfolgt dies jedoch nicht über eine depolarisationsblockähnliche Wirkung (Binder et al. 2003). **CCK-A-Rezeptorantagonisten** oder der gemischte CCK-A/CCK-B-Rezeptorantagonist **Proglumid** besitzen diese Eigenschaften nicht.

Wie bereits für NT- und NT-Rezeptorantagonisten beschrieben, haben auch CCK und die CCK-Rezeptorantagonisten Auswirkungen in Tiermodellen für sensorimotorisches Gating (latente Inhibierung und *prepulse inhibition of the acoustic startle response*), die auf eine Beteiligung dieses Neuropeptids in der Regulation des Gating sowie bei den antipsychotikavermittelten Verhaltenseffekten hinweisen (Binder et al. 2003). So hat beispielsweise die Behandlung mit dem gemischten CCK-A/CCK-B-Rezeptorantagonisten Proglumid eine den Antipsychotika entsprechende Wirkung (Feifel et al. 1999). Die Auswirkungen einer Behandlung mit Antipsychotika auf die CCK-Gen-Expression im Gehirn ist bislang nur unzureichend und lediglich mit typischen Antipsychotika (Haloperidol) untersucht worden. Hierbei zeigte sich nach chronischer Behandlung v. a. eine Abnahme der CCK-Konzentration im medialen präfrontalen Kortex (Radke et al. 1989).

In Verhaltenstests kann CCK je nach Applikationsort und experimentellem Design im Gehirn anxiogen oder – eher selten – anxiolytisch wirken, aber auch ohne Wirkung bleiben (Griebel 1999). Nach Infusion von CCK-8 in die Amygdala war ein erhöhtes Angstverhalten zu beobachten (Frankland et al. 1997). Bei sehr ängstlichen Ratten war eine verminderte CCK-B-Rezeptorbindung in der Amygdala nachzuweisen, vermutlich als Kompensation einer generell erhöhten Aktivität des CCK-Systems (Wunderlich et al. 2002). Die Rolle der beiden Rezeptorsubtypen in der Vermittlung angstassoziierter Verhaltensweisen wurde auch durch die Verhaltensanalyse von CCK-A-, CCK-B- und CCK-A/CCK-B-Rezeptor-Knockout-Mäusen nicht wesentlich erhellt. Es bestätigt sich vielmehr, dass CCK als Neuromodulator hirnregionenspezifisch und sogar neuronspezifisch im Zusammenspiel mit anderen Neuropeptiden verschiedene Funktionen wahrnehmen kann.

9.11.2 Post-mortem-Befunde

Die wichtigsten Post-mortem-Befunde bezüglich neuropeptiderger Veränderungen (Peptidkonzentrationen,

mRNA-Expression, Rezeptorbindung) bei schizophrenen Patienten zeigt Tab. 9.9. Wiederholt wurde eine Abnahme des CCK-Peptidgehalts sowie der CCK-mRNA-Konzentrationen in limbischen und kortikalen Hirnarealen schizophrener Patienten nachgewiesen (Gabriel et al. 1996; Powchik et al. 1998). Interessant ist hierbei, dass CCK im Säugergehirn gemeinsam mit GABA in kortikalen Interneuronen zu finden ist und dass diese bei schizophrenen Patienten im präfrontalen und zingulären Kortex reduziert sind (Benes et al. 1991). Da CCK zudem neuroprotektive Eigenschaften hat und synaptische Kontakte fördert, wurde vermutet, dass ein Mangel an CCK ein kausaler Faktor bei den möglicherweise einer Schizophrenie zugrunde liegenden neuronalen Entwicklungsstörungen sein könnte (Binder et al. 2003).

9.11.3 Liquor- und Lymphozytenuntersuchungen

Obwohl sowohl erhöhte, erniedrigte und unveränderte CCK-Liquorkonzentrationen bei nichtmedikamentös behandelten, schizophrenen Patienten publiziert wurden, sind die Befunde einer verminderten CCK-Konzentration in der Mehrzahl. Eine Behandlung mit Antipsychotika scheint hierauf keinen Einfluss zu haben (Gerner et al. 1985; Beinfeld u. Garver 1991). In Lymphozyten wurden bei an einer Panikstörung erkrankten Patienten erhöhte CCK-8-Konzentrationen (Brambilla et al. 1993) sowie eine erhöhte Sensitivität der CCK-B-Rezeptoren gefunden (Akiyoshi et al. 1996), wobei unklar ist, ob diese an peripheren Blutzellen durchgeführten Messungen valide Rückschlüsse auf zentralnervöse Vorgänge gestatten.

9.11.4 Therapiestudien

In klinischen Studien zur Behandlung schizophrener Patienten wurden bislang sowohl CCK-Agonisten als auch unselektive CCK-Antagonisten getestet. Obwohl die periphere Verabreichung des CCK-Analogons Ceruletid sowie von CCK-8 und CCK-33 in offenen Studien viel versprechende Resultate ergab, konnte dies in doppelblinden, plazebokontrollierten Studien nicht repliziert werden (Montgomery u. Green 1988). Der gemischte CCK-A/CCK-B-Rezeptorantagonist Proglumid blieb ebenfalls ohne therapeutische Wirkung. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Gabe **selektiver CCK-B-Rezeptorantagonisten**, die derzeit entwickelt werden, effektiver sein könnte, da bei diesen – im Gegensatz zu Proglumid – eine Verminderung der Aktivität dopaminerger Neurone in der VTA tierexperimentell nachzuweisen war (Rasmussen et al. 1998).

Obwohl durch CCK-B-Rezeptoragonisten wie CCK-4 oder Pentagastrin bei gesunden Probanden und Patienten mit Panikstörung Panikattacken ausgelöst und durch CCK-B-Rezeptorantagonisten zumindest teilweise verhindert werden können (van Megen et al. 1997; Lines et al. 1995), erbrachten klinische Studien mit oral verfügbaren CCK-B-Rezeptorantagonisten bei an Angsterkrankungen leidenden Patienten bislang keine überzeugenden Ergebnisse (Adams et al. 1995; Kramer et al. 1995; Shlik et al. 1997).

9.12 Substanz P

1931 erstmals von Gaddum und Euler im Gastrointestinaltrakt entdeckt, ist Substanz P (SP) aus der Familie der Neurokinine (früher: Tachykinine) das im Gehirn am häufigsten vorhandene Neurokinin und aus der Rückenmarksphysiologie aufgrund seiner wichtigen Rolle bei der Schmerzübertragung bekannt. SP besteht aus 11 AS und entsteht aus dem Vorläufer Präprotachykinin I. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch ACE. Die Bindung erfolgt an drei bekannte Neurokinin(NK)-Rezeptoren, wobei die höchste Affinität für den NK_1-Rezeptor besteht (Tab. 9.7).

SP-Neurone finden sich im ZNS v. a. in der Amygdala, dem Striatum, dem Locus coeruleus, im Gyrus dentatus des Hippokampus sowie im Kortex. Die Rezeptoren sind hauptsächlich im Hinterhorn des Rückenmarks, in Striatum, Hypothalamus, Amygdala, Hippokampus und im periaquäduktalen Grau lokalisiert (Wahlestedt 1998). Kolokalisationen finden sich mit Serotonin in den Raphekernen, mit Dopamin in Mittelhirn und Striatum, mit GABA und Acetylcholin im Kortex sowie mit CRH im Hypothalamus. Pathogenetisch wird SP neben Schmerzsyndromen, bei denen es am besten untersucht ist, derzeit mit schizophrenen Erkrankungen, Depression und Angsterkrankungen in Verbindung gebracht.

9.12.1 Tierexperimentelle Befunde

Ähnlich NT, CCK und den antipsychotisch wirksamen Pharmaka, beeinflusst auch SP die dopaminerge Neurotransmission, indem es die Aktivität dopaminerger Neurone in VTA und Substantia nigra erhöht (Lacy 1993). Da auch SP-Agonisten zu einem erhöhten Dopaminumsatz im Nucleus accumbens führen, wurde postuliert, dass eine verstärkte SP-Neurotransmission eine Rolle in der Pathogenese von Erkrankungen aus dem Schizophreniespektrum spielen könnte (Elliot et al. 1992). Untersuchungen von SP in Tiermodellen für sensorimotorisches Gating als schizophrenietypisches psychophysiologisches Defizit liegen im Gegensatz zu NT und CCK jedoch bislang nicht vor (Binder et al. 2003).

Die direkte **Verabreichung von SP ins Gehirn** ist anxiogen (Teixeira et al. 1996), wohingegen die Applikation

von NK_1- und NK_2-Antagonisten anxiolytische Wirkung hat (Kramer et al. 1998; File 2000). Typischerweise sind diese Wirkungen wieder – wie auch bei anderen Neuromodulatoren – sowohl von der Dosis als auch von der Hirnregion, in welche appliziert wird, abhängig (Hasenöhrl et al. 2000).

NK_1-Rezeptor-Knock-out-Mäuse waren in einer Studie neben Veränderungen der Nozizeption in ihrem Aggressionsverhalten vermindert, bezüglich ihres Angstverhaltens jedoch nicht von den Wildtypmäusen zu unterscheiden (De Felipe et al. 1998). In einer anderen Studie jedoch waren NK_1-Rezeptor-Knock-out-Mäuse weniger ängstlich und stressempfindlich und wiesen eine Desensitivierung von 5-HT_{1A}-Autorezeptoren auf – ein Effekt, der auch nach chronischer Antidepressivabehandlung im Tiermodell beobachtet wird (Santarelli et al. 2001). Bei gentechnisch manipulierten Mäusen mit einer selektiven Deletion des *tac1*-Gens, das für SP und Neurokinin A kodiert, waren Angstverhalten und depressionsähnliche Verhaltensweisen ebenfalls vermindert (Bilkei-Gorzo et al. 2002). Chronische Behandlung mit **Antidepressiva** verminderte die SP-Konzentrationen im Striatum, der Substantia nigra sowie der Amygdala bei Ratten. Die Behandlung mit einem NK_1-Rezeptorantagonisten konnte zudem im Tiermodell verhindern, dass chronischer Stress das Hippokampusvolumen und die Neurogenese verminderte sowie Metabolitenveränderungen verhinderte, wie durch kernmagnetische Resonanzspektroskopie nachgewiesen wurde (Van der Hart et al. 2002).

9.12.2 Post-mortem-Befunde

Zu SP liegen nur sehr wenige, inkonsistente Post-mortem-Untersuchungen vor; hauptsächlich wurden bei schizophrenen Patienten erhöhte Peptidkonzentrationen im Hippokampus und Striatum nachgewiesen (Powchik et al. 1998) (Tab. 9.9). Es fand sich kein Unterschied an NK_1-Rezeptoren im Gyrus cinguli zwischen Patienten mit unipolarer Depression, bipolarer Depression, Schizophrenie und Kontrollen (Burnet u. Harrison 2000). In einer anderen Studie jedoch war die NK_1-Rezeptorendichte bei Schizophrenen erhöht (Rioux et al. 1998).

9.12.3 Liquor- und Serumuntersuchungen

Die Befunde zu SP-Liquorkonzentrationen bei depressiven und schizophrenen Patienten sind inkonsistent (Binder et al. 2003). Erhöhte SP-Serumkonzentrationen, die sich unter medikamentöser Therapie in einer Subgruppe mit besserer Therapieresponse verringerten, wurden jedoch bei depressiven Patienten nachgewiesen (Bondy et al. 2003).

9.12.4 Therapiestudien

In der einzigen derzeit vorliegenden klinischen Studie hatte der NK_1-Rezeptorantagonist MK-869 signifikante antidepressive und anxiolytische Eigenschaften bei Patienten mit mittel- und schwergradiger Depression (Kramer et al. 1998). In einer im Anschluss an diese Studie durchgeführten Untersuchung waren jedoch sowohl MK-896 als auch das Referenzantidepressivum Fluoxetin der Plazebobehandlung unterlegen (Enserink 1999).

9.13 Kortikotropin-Releasing-Hormon und CRH-Familie

Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) besteht aus 41 AS und wird hauptsächlich in den parvozellulären Neuronen des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gebildet und in den Axonterminalen über die Eminentia mediana in das Pfortadersystem des Hypophysenvorderlappens transportiert. Dort löst es über G-Protein-gekoppelte CRH_1-Rezeptoren die Freisetzung von Kortikotropin (adrenokortikotropes Hormon, ACTH) aus den kortikotropen Zellen aus. Neben AVP spielt CRH eine wesentliche Rolle in der Steuerung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (*hypothalamus-pituitary-adrenal system*, HPA), das bei Depression sehr häufig durch erhöhte Sekretion von ACTH und Kortisol charakterisiert ist (Holsboer 2000). CRH-enthaltende Neurone finden sich aber auch in Neokortex, Amygdala, BNST, Hippokampus, Nucleus accumbens, Substantia nigra, Locus coeruleus, dem periaquäduktalen Grau sowie den Raphekernen.

Von besonderem Interesse für die Rolle von CRH bei Stress und Angst ist die Innervation des Locus coeruleus und der zentralen Amygdala. Hieraus wird ersichtlich, dass CRH nicht nur als Neurohormon die Aktivität der Stresshormonachse steuert, sondern – davon unabhängig – als Neurotransmitter und Neuromodulator vielfältige Aufgaben in unterschiedlichen verhaltensrelevanten Hirnregionen über die Aktivierung von CRH_1- und CRH_2-Rezeptoren (Splicevarianten: $CRH_{2\alpha}$, $CRH_{2\beta}$, $CRH_{2\gamma}$) wahrnimmt (Keck u. Holsboer 2001). Während im Rahmen der HPA-Achse ACTH und das aus der Nebennierenrinde freigesetzte Kortisol über negative Rückkopplung die parvozellulären Neurone des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus hemmen, findet in den anderen Hirnregionen – v. a. in der Amygdala und im BNST – eine positive Rückkopplung über Glucokortikoidrezeptoren statt (Makino et al. 2002). Im Gehirn ist CRH in den meisten Regionen gemeinsam mit dem CRH-Bindungsprotein lokalisiert und zu 40–60% an dieses gebunden und somit biologisch inaktiv (Behan et al. 1996).

Urokortin (UCN), **UCN II** (*stresscopin-related peptide*) und **UCN III** (*stresscopin*) sind weitere, erst in jüngster Zeit

entdeckte Neuropeptide aus der CRH-Familie (Takahashi et al. 2001). UCN bindet mit hoher Affinität an CRH_1- und CRH_2-Rezeptoren, während CRH eine hohe Affinität zu CRH_1-Rezeptoren hat und nur mit 15-fach schwächerer Affinität an CRH_2-Rezeptoren bindet. UCN II und UCN III binden ebenfalls mit hoher Affinität an den CRH_2-Rezeptor.

9.13.1 Tierexperimentelle Befunde

Infusion von CRH in das Säugergehirn sowie gentechnisch induzierte CRH-Überexpression sind anxiogen und lösen depressionsähnliche Verhaltensweisen bei Nagern und Primaten aus (Holsboer 2000; Takahashi et al. 2001). Im Tierexperiment reduziert die Behandlung mit Antidepressiva die Genexpression von CRH (Stout et al. 2002). Ähnliches wurde auch für Benzodiazepine gezeigt, wobei hier zudem eine Herunterregulierung von CRH_1- bei gleichzeitiger Hochregulierung von CRH_2-Rezeptoren und UCN nachgewiesen wurde (Skelton et al. 2000).

Die **anxiogene Wirkung von CRH** scheint v. a. durch den **CRH_1-Rezeptor** vermittelt zu werden, da durch gentechnische Inaktivierung oder pharmakologische Blockade ein deutlich anxiolytischer Effekt erzielt werden kann (Keck et al. 2005). Von Bedeutung hierbei ist, dass analog der Neuropeptidhypothese, nach der intrazerebrale neuropeptiderge Schaltkreise nur bei starker, eventuell pathologischer Aktivität in größerem und somit therapeutisch beeinflussbarem Umfang aktiviert sind, die Gabe des CRH_1-Rezeptorantagonisten R121919 nur bei Tieren mit angeborener erhöhter Ängstlichkeit anxiolytische Wirkung hatte. Bei mutigen Tieren hingegen zeigte sich keinerlei Verhaltenseffekt (Keck et al. 2001).

Dem **CRH_2-Rezeptor** scheint sowohl eine Rolle bei der Vermittlung aktiver Stressbewältigungsstrategien als auch bei der Regulierung von Angstverhalten zuzukommen, wobei sich letztere deutlich komplexer als beim CRH_1-Rezeptor darstellt. Die Analyse der drei verfügbaren CRH_2-Rezeptor-Knock-out-Mauslinien ergab kontroverse Ergebnisse, wobei zwei Mauslinien eine erhöhte Ängstlichkeit aufwiesen (Takahashi et al. 2001). **UCN**, das gleichermaßen an CRH_1- und CRH_2-Rezeptoren bindet, hat im Gegensatz zu CRH, dessen Effekt sofort eintritt, eine zeitlich verzögerte anxiogene Wirkung. Andererseits sind jedoch UCN-Knock-out-Mäuse ängstlicher als die Wildtypkontrollen (Spina et al. 2002). Mit UCN II, das bevorzugt an CRH_2-Rezeptoren bindet, konnte hingegen eine verzögerte anxiolytische Wirkung nachgewiesen werden (Valdez et al. 2002). Die intrazerebroventrikuläre Gabe von Antisauvagine-30, einem **CRH_2-Rezeptorantagonisten**, hatte ebenfalls deutlich anxiolytische Wirkung (Takahashi et al. 2001). Die gezielte Antagonisierung des CRH_2-Rezeptors im lateralen Septum war ebenfalls in der Lage, stressassoziierte Verhaltensweisen zu reduzieren (Bakshi et al. 2002). Zusammengefasst scheint der CRH_2-Rezeptor neben dem CRH_1-Rezeptor somit durchaus auch ein interessanter Angriffspunkt für die mögliche pharmakologische Beeinflussung von pathologischer Angst und stressassoziiertem Verhalten zu sein.

9.13.2 Post-mortem-Befunde

Die bei der Depression gut dokumentierte Überaktivität des HPA-Systems ist primär durch eine vermehrte Synthese und Freisetzung von CRH und AVP erklärbar. Dies stimmt mit Befunden einer erhöhten CRH-Konzentration im Liquor sowie einer gegenregulatorisch verminderten CRH-Bindung im frontalen Kortex bei Patienten, die wegen Depression Suizid verübten, überein (Nemeroff u. Owens 2002). Ebenfalls wurde in solchen Patientenkollektiven eine bis zu vierfach erhöhte Genexpression von CRH sowie eine erhöhte Zahl CRH und AVP koexprimierender, parvozellulärer hypothalamischer Neurone nachgewiesen (Swaab 1999). Unter anderem auf diesen Befunden basiert die **CRH-Hypothese der Depression.** Auch bei der senilen Demenz vom Alzheimer-Typ wurde eine im Vergleich zu Kontrollen erhöhte CRH-Genexpression in parvozellulären hypothalamischen Neuronen nachgewiesen, jedoch war diese niedriger als bei depressiven Patienten (Raadsheer et al. 1995). Die Befunde bei anderen psychiatrischen Diagnosegruppen sind uneinheitlich.

9.13.3 Liquorbefunde und Funktionstests

In der Mehrzahl der Studien zeigt sich bei depressiven Patienten eine erhöhte CRH-Konzentration im Liquor (Nemeroff u. Owens 2002); es fanden sich jedoch auch unveränderte und sogar verminderte Konzentrationen (Geriacoti et al. 1992), wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass de facto verschiedene Subpopulationen depressiver Patienten untersucht wurden. Antidepressive Therapieverfahren wie Pharmakotherapie oder Elektrokrampftherapie können zu einem Rückgang der CRH-Konzentration führen (Heuser et al. 1998).

50–60% der depressiven Patienten zeigen eine basal erhöhte Plasmakonzentration von ACTH und Kortisol. Die Ergebnisse neuroendokriner Funktionstests beweisen ebenfalls eine gestörte Regulation des HPA-Systems bei Depression. Zum einen werden ACTH und Kortisol durch Dexamethason nicht adäquat unterdrückt, zum anderen ist die ACTH-Sekretion nach CRH-Stimulation bei Depressiven geringer als bei Kontrollen, was für eine gegenregulatorisch verminderte hypophysäre CRH_1-Rezeptorkapazität als Folge einer dauerhaften Stimulation durch CRH spricht.

Bei Durchführung eines kombinierten **Dexamethason-Suppressions-/CRH-Stimulationstests** zeigt sich bei bis zu 90% der untersuchten depressiven Patienten eine paradoxe Reaktion insofern, als nach Dexamethasonvorbehandlung die Suppression von ACTH ausbleibt und es sogar zu einer verstärkten ACTH-Freisetzung kommt – trotz erhöhter endogener (Kortisol) und exogener (Dexamethason) Glucokortikoidkonzentrationen (Holsboer 2000). Dies konnte auch bei Patienten mit Panikstörung nachgewiesen werden (Erhardt et al. 2006). Da Dexamethason als synthetisches Glucokortikoid die Blut-Hirn-Schranke nur in minimalen Mengen passieren kann und gleichzeitig die Glucokortikoidsynthese der Nebennierenrinde hemmt, sind die – bei depressiven Patienten ohnehin subsensitiven – Kortikoidrezeptoren des Gehirns ihrer natürlichen Liganden beraubt, ohne dass Dexamethason dies zu kompensieren vermag. Es kommt im Gehirn also zu einer »funktionellen Adrenalektomie«. Als zentrale kompensatorische Reaktion kommt es dann zu einer nochmals erhöhten Freisetzung von CRH und AVP (▶ 9.14.2), sodass nach Gabe von zusätzlichem, synthetischen CRH im Stimulationstest die intrinsischen CRH-/AVP-Effekte an CRH_1-Rezeptoren der kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens synergistisch verstärkt werden und die Dexamethasonsuppression auf Hypophysenebene teilweise aufgehoben wird (Holsboer 2000).

Die lange Zeit vermutete kausale Rolle des AVP in der Dysregulation des kombinierten Dexamethason-/CRH-Tests konnte tierexperimentell nachgewiesen werden (Keck et al. 2002). Der pathologische Dexamethason-/CRH-Test normalisiert sich unter erfolgreicher antidepressiver Therapie und ist darüber hinaus ein Prädiktor für die Therapieresponse. In diesem Kontext ist wichtig, dass es sich bei diesem Test zur Erfassung der peripheren Hormonsekretion um einen Surrogatmarker handelt, der Rückschlüsse auf die in verhaltensrelevanten Hirnregionen – die nicht notwendigerweise etwas mit der HPA-Achse zu tun haben – überexprimierten Neuropeptide CRH und AVP gestattet. Die Tatsache, dass die CRH-Konzentration im Liquor bei depressiven Patienten invers mit der ACTH-Sekretion nach CRH-Stimulation korreliert, legt nahe, dass periphere Messungen im Einzelfall Rückschlüsse auf die zentrale CRH-Produktion ermöglichen (Newport et al. 2003).

9.13.4 Therapiestudien

Die vorliegenden Befunde zeigen, dass die Antagonisierung des CRH_1-Rezeptors ein kausaler Ansatz in der Behandlung von Depression und Angsterkrankungen darstellen könnte. In der Tat führte in einer ersten klinischen Phase-II-Studie die Gabe des Pyrazolopyrimidins R121919 in einem zu Paroxetin vergleichbaren Ausmaß zur Abnahme von Depression und Angst und bestätigte somit präklinische Studien (Keck u. Holsboer 2001).

9.14 Vasopressin

Vasopressin (Arginin-Vasopressin, AVP) ist ein aus 9 AS bestehendes Neuropeptid und entsteht gemeinsam mit Neurophysin II und einem Glykopeptid aus einem Vorläuferprotein (◘ Tab. 9.7). Wie auch das eng verwandte Oxytozin, wird AVP hauptsächlich in den parvo- und magnozellulären Neuronen von Nucleus paraventricularis, Nucleus supraopticus (AVP, Oxytozin) und Nucleus suprachiasmaticus (AVP) des Hypothalamus gebildet. Über die Axone der magnozellulären Neurone wird AVP zum Hypophysenhinterlappen transportiert und von dort auf entsprechende Stimuli hin in den Blutkreislauf sezerniert. AVP aus parvozellulären Neuronen gelangt wie CRH, mit dem es zumeist koexprimiert wird, in das Pfortadersystem des Hypophysenvorderlappens, um dort an kortikotropen Zellen die ACTH-Ausschüttung zu fördern. Im Portalblut variiert das Konzentrationsverhältnis der Releasing-Hormone von ACTH (CRH, AVP) in Abhängigkeit von Art, Stärke und Dauer der Stimuli stark.

Bei komplexen Stressoren und v. a. bei chronischem Stress wird die Bedeutung von AVP gegenüber CRH, das insbesondere auf akute Stressoren hin sezerniert wird, zunehmend größer. Extrahypothalamische AVP-Neuronenpopulationen sind in der Amygdala, im BNST sowie im Locus coeruleus zu finden (Antoni 1993). Die Mehrzahl physiologischer Effekte auf Emotionalität, Lern- und Gedächtnisprozesse sowie Sozialverhalten ist dendritisch freigesetztem AVP zuzuschreiben, welches nach Diffusion über relativ große Distanzen limbische Rezeptoren erreicht.

Derzeit sind vier **Rezeptoren** bekannt, über die AVP seine Wirkung entfaltet: Der an Phospholipase C gekoppelte V_{1a}-Rezeptor ist hauptsächlich in der Amygdala sowie in Septum, Striatum, Hippokampus, Kortex, BNST und Hypothalamus lokalisiert. Der ebenfalls an Phospholipase C gekoppelte V_{1b}-Rezeptor (auch V_3-Rezeptor genannt) findet sich an Hypophysenvorderlappen, Kortex, Hippokampus und Amygdala. An Adenylatcyclase gekoppelte V_2-Rezeptoren sind hauptsächlich im Sammelrohr der Niere lokalisiert und konnten im Gehirn bislang nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich kann AVP an den Oxytozinrezeptor binden. Die Tatsache, dass CRH- und AVP-Systeme eng miteinander verbunden sind, zeigt sich u. a. daran, dass die magnozellulären Neurone des Hypothalamus CRH_1-Rezeptoren exprimieren.

9.14.1 Tierexperimentelle Befunde

AVP wurde wie Oxytozin zunächst v. a. im Hinblick auf seine Beteiligung bei Lern- und Gedächtnisprozessen un-

tersucht (de Wied et al. 1999). Im Säugergehirn hat AVP als Neuromodulator und Neurotransmitter jedoch auch wesentliche Bedeutung für die Koordinierung der neuroendokrinen und der Verhaltensantwort auf stressvolle Stimuli. Bei akutem Stress wird AVP im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus verstärkt aus dem Soma und den Dendriten in die Extrazellulärflüssigkeit freigesetzt und erfüllt dort para- und autokrine Funktionen. Parallel hierzu wird AVP in limbischen Arealen freigesetzt. Gleichzeitig ist die Sekretion an den Axonterminalen der Neurohypophyse blockiert, da sich die Plasmakonzentrationen nicht verändern (Wotjak et al. 1998). Folglich reflektieren Plasmakonzentrationen nicht notwendigerweise die Freisetzungsaktivität des untersuchten neuropeptidergen Systems im Gehirn.

Sowohl die Blockade des V_{1a}- als auch die des V_{1b}-Rezeptors haben im Tiermodell anxiolytische Wirkung (Landgraf et al. 1995; Griebel et al. 2002). Umgekehrt erzeugt die intrazerebroventrikuläre Gabe von AVP angstassoziierte Verhaltensweisen (Bhattacharya et al. 1998), wohingegen Oxytozin anxiolytisch und stressreduzierend wirkt (Neumann et al. 2000). Ratten mit angeborener erhöhter Ängstlichkeit überexprimieren den V_{1a}-Rezeptor im lateralen Septum und weisen eine erhöhte basale AVP-Synthese und Freisetzung im Nucleus paraventricularis auf (Keck et al. 2002). Die pathophysiologische Rolle des überexprimierten AVP zeigt sich daran, dass sich der bei diesen Tieren aberrierende, depressionsanaloge Dexamethason-/CRH-Test nach Gabe eines $V_{1a/b}$-Rezeptorantagonisten normalisiert (Keck et al. 2002). Dies geschieht auch nach chronischer Behandlung mit dem Antidepressivum Paroxetin. Letztere ist von einer Reduktion der AVP-Überexpression im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus sowie antidepressiven Verhaltenseffekten begleitet (Keck et al. 2003). Diese Befunde rücken das vasopressinerge System zunehmend in den Fokus des Interesses auf der Suche nach wirksameren Behandlungsstrategien von Depression und Angsterkrankungen.

9.14.2 Post-mortem-Befunde

Wie zuvor ausgeführt, wurde bei depressiven Patienten eine erhöhte Zahl CRH und AVP koexprimierender parvozellulärer hypothalamischer Neurone nachgewiesen (▶ 9.13.3; Swaab 1999). Gleichfalls war die AVP-Immunreaktivität im Nucleus suprachiasmaticus erhöht (Zhou et al. 2001). Bei an seniler Demenz vom Alzheimer-Typ leidenden Patienten war die AVP-mRNA im Nucleus supraopticus und im Nucleus paraventricularis unverändert, im Nucleus suprachiasmaticus jedoch vermindert (Lucassen et al. 1997, Liu et al. 2000).

9.14.3 Liquor- und Serumbefunde

Wie zuvor ausgeführt, spielt AVP eine wesentliche Rolle bei der Dysregulation des HPA-Systems depressiver Patienten (▶ 9.13.3). Erhöhte AVP-Plasmakonzentrationen wurden bei depressiven Patienten sowie nach Suizidversuchen nachgewiesen (van Londen et al. 1997; de Winter et al. 2003). Die antidepressive Pharmakotherapie kann zu einer Reduktion der AVP-Liquorkonzentration führen (de Bellis et al. 1993).

9.15 Neuropeptid Y

Neuropeptid Y (NPY), bestehend aus 36 AS, gehört zur Familie der pankreatischen Polypeptide und entsteht aus dem Vorläuferprotein Pro-NPY (◘ Tab. 9.7). Die höchste Immunreaktivität findet sich in den Basalganglien, im Nucleus accumbens und in der Amygdala, wobei NPY häufig mit Somatostatin, Noradrenalin und GABA kolokalisiert ist. Die Y_1- und Y_2-Rezeptorsubtypen sind die häufigsten im Gehirn vertretenen NPY-Rezeptoren und hauptsächlich in Kortex, Amygdala und Thalamus lokalisiert. Der Y_5-Rezeptor ist v. a. im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus nachgewiesen worden und dient vermutlich der Appetitregulation. Wesentliche Effekte von NPY werden zudem über den σ_1-Rezeptor vermittelt (Ault u. Werling 1998). σ_1-Rezeptoren wurden zunächst als Opioidrezeptorsubtypen klassifiziert, bilden jedoch eine eigene Rezeptorfamilie und werden von zahlreichen Antipsychotika antagonisiert. Endogene Liganden außer NPY wurden bislang nicht eindeutig identifiziert.

9.15.1 Tierexperimentelle Befunde

NPY verstärkt die von *N*-Methyl-D-Aspartat (NMDA) stimulierte Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex, im Nucleus accumbens und im Striatum und weist somit Ähnlichkeiten mit der Wirkungsweise von Antipsychotika auf (Ault u. Werling 1998; ◘ Tab. 9.8). Der Effekt von NPY wurde bislang nicht in Tiermodellen für sensorimotorisches Gating charakterisiert. σ_1-Rezeptorantagonisten zeigten jedoch Verhaltenseffekte im Prepulse-inhibition-Modell (Clissold et al. 1993).

Die pharmakologische oder gentechnisch induzierte, intrazerebrale Erhöhung von NPY oder die Verabreichung von Y_1-Rezeptoragonisten haben anxiolytische und Antidepressiva-ähnliche Auswirkungen, während Y_2-Rezeptoragonisten diese Wirkung nicht aufweisen (Thorsell u. Heilig 2002; Redrobe et al. 2002). Y_2-Rezeptor-Knock-out-Mäuse wiederum haben eine deutlich verminderte Ängstlichkeit, was vermuten lässt, dass dieser Rezeptorsubtyp die anxiolytische Wirkung von endogenem NPY inhibiert (Redrobe et al. 2003). Die anxioly-

tische Wirkung von NPY kann durch die Verabreichung des α_2-Rezeptorantagonisten Idazoxan aufgehoben werden. Es scheint also, dass die Kolokalisation von NPY mit Noradrenalin und seine Rolle in der Modulation der noradrenergen Neurotransmission wesentlich für die Regulation angstassoziierter Verhaltensweisen sind. In der Stresshormonregulation wurde NPY zudem die Rolle eines »Puffers« gegenüber der stressinduzierten Freisetzung von CRH, z. B. in der Amygdala, zugeschrieben (Thorsell u. Heilig 2002).

9.15.2 Post-mortem-Befunde

Suizidopfer weisen einen reduzierten NPY-Gehalt insbesondere frontaler Hirnregionen auf (Widdowson et al. 1992). Bei schizophrenen Patienten (Tab. 9.9) fanden sich wiederholt verminderte NPY-Konzentrationen in temporalen und zingulären Kortexarealen, während bei Alzheimer-Patienten keine Veränderungen nachweisbar waren (Gabriel et al. 1996).

9.15.3 Liquor- und Serumbefunde

Bei nicht medikamentös behandelten schizophrenen Patienten fanden sich erhöhte, bei Anorexia nervosa erniedrigte NPY-Konzentrationen im Liquor (Peters et al. 1990; Kaye et al. 1990). Bei depressiven Patienten waren Angstsymptome und NPY-Liquorkonzentrationen invers korreliert (Widerlöv et al. 1988). Patienten mit affektiven Erkrankungen nach Suizidversuchen wiesen erniedrigte NPY-Plasmakonzentrationen auf, die zudem mit der Häufigkeit der Versuche negativ korrelierten (Westrin et al. 1999). Bei gesunden Probanden verursachte die Verabreichung des anxiogen wirksamen α_2-Antagonisten **Yohimbin** einen Anstieg sowohl von NPY als auch des Noradrenalinhauptmetaboliten 3-Methyoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) im Plasma, ein Resultat, das mit dem neurochemischen Befund einer häufigen Kolokalisation von NPY mit Noradrenalin konsistent ist (Rasmusson et al. 1998). Bei Panikpatienten wurden sowohl erhöhte als auch unveränderte NPY-Plasmakonzentrationen gemessen (Boulenger et al. 1996; Stein et al. 1996).

Literatur

Adams JB, Pyke RE, Costa J et al (1995) A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B antagonist, CI-988, inpatients with generalised anxiety disorders. J Clin Psychopharmacol 15: 428–434
Akiyoshi J, Moriyama T, Isogawa K et al (1996) CCK-4-induced calcium mobilization in T cells is enhanced in panic disorder. J Neurochem 66: 1610–1615
Antoni FA (1993) Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. Front Neuroendocrinol 14: 76–122
Ault DT, Werling LL (1998) Neuropeptide Y-mediated enhancement of NMDA-stimulated [3H] dopamine release from rat striatum by neuropeptide Y and sigma receptor ligands. Brain Res 31: 27–36
Behan DP, Giordalis DE, Lovenberg T, Chalmers D, Heinrichs S, Liaw C, De Souza EB (1996) Neurobiology of corticotropin releasing factor (CRF) receptors and CRF-binding protein: implications for the treatment of CNS disorders. Mol Psychiatry 1: 265–277
Beinfeld MC, Garver DL (1991) Concentration of cholecystokinin in cerebrospinal fluid is decreased in psychosis: relationship to symptoms and drug response. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry 15: 601–609
Bakshi VP, Smith-Roe S, Newman SM, Grigoriadis DE, Kalin NH (2002) Reduction of stress-induced behavior by antagonism of corticotropin-releasing hormone 2 (CRH2) receptors in lateral septum or CRH1 receptors in amygdala. J Neurosci 22: 2926–2935
Bhattacharya SK, Bhttacharaya A, Chakrabati A (1998) Anxiogenic activity of intraventricularly administered arginine-vasopressin in the rat. Biogen Amines 14: 367–385
Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL (1991) Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. Arc Gen Psychiatry 48(11): 996–1001
Bilkei-Gorzo A, Racz I, Micheal K, Zimmer A (2002) Diminished anxiety- and depression-related behaviors in mice with selective deletion of the *TAC1* Gene. J Neurosci 22: 10046–10052
Binder EB, Kinkead B, Nemeroff CB (2003) Neuropeptides. In: A Breier, PV Tran, J Herrera et al (eds) Current issues in the psychopharmacology of schizophrenia. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA
Bondy B, Baghai TC, Minov C et al (2003) Substance P serum levels are increased in major depression: preliminary results. Biol Psychiatry 53: 538–542
Bouchard P, DuMont Y, Fornier A, St Pierre S, Quirion R (1993) Evidence for in vivo interactions between NPY-related peptides and σ receptors in the mouse hippocampal formation. J Neurosci 13(9): 3926–3931
Boulenger JP, Jolicoeur FB, Lavalle YJ, Leduc R, Cadieux A (1996) Elevated plasma levels of neuropeptide Y in patients with panic disorder. Am J Psychiatry 153: 114–116
Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Garberi A, Panerai A, Sacerdote P (1993) T cell cholecystokinin concentrations in panic disorder. Am J Psychiatry 150: 1111–1113
Burnet PW, Harrison PJ (2000) Substanz P (NK1) receptors in the cingulate cortex in unipolar and biplolar mood disorder and schizophrenia. Biol Psychiatry 47: 80–83
Clissold DB, Pontecorvo MJ, Jones BE et al (1993) NCP 16377, a potent and selective sigma-ligand. II. Behavioral and neuroprotective profile. J Pharmacol Exp Ther 265(2): 876–886
Crawley JN, Corwin RL (1994) Biological actions of of cholecystokinin. Peptides 15: 731–755
de Bellis MD, Gold PW, Geracoti Jr TD, Listwak SJ, Kling MA (1993) Association of fluvoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. Am J Psychiatry 150: 656–667
De Felipe C, Herrero JF, O`Brian JA et al (1998) Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. Nature 392: 394–397
de Wied (1999) Behavioral pharmacology of neuropeptides related to melanocortins and the neurohypophyseal hormones. Eur J Pharmacol 375: 1–11
de Winter RFP, van Hemert AM, DeRijk RH, Zwinderman KH, Frankhuijzen-Siervogel AC, Wiegant VM, Goekoop JG (2003) Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol. Neuropsychopharmacology 28: 140–147

Elliot PJ, Mason GS, Graham EA, Turpin MP, Hagan RM (1992) Modulation of the rat mesolimbic dopamine pathway by neurokinins. Behav Brain Res 51: 77–82

Enserink M (1999) Can the placebo be the cure? Science 284: 238–240

Erhardt A, Ising M, Unschuld PG et al (2006) Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. Neuropsychopharmacology 31: 2515–2522

Feifel D, Reza T, Robeck S (1999) Antipsychotic potential of CCK-based treatments: an assessment using the prepulse inhibition model of psychosis. Neuropsychopharmacology 20: 141–149

File SE (2000) NK608, an NK_1 receptor antagonist, has an anxiolytic action in the social interaction test in rats. Psychopharmacology 152: 105–109

Frankenland PW, Josselyn SA, Bradwejn J, Vaccarino FJ, Yeomans JS (1997) Activation of amygdala cholecystokinin B receptors potentiates the acoustic startle response in the rat. J Neurosci 17: 1838–1847

Fuxe K, Agnati LF (eds) (1991) Volume transmission in the brain: novel mechanisms for neural transmission. Raven Press, New York

Fuxe K, Li XM, Tanganelli S, Hedlund P et al (1995) Receptor-receptor interactions and their relevance for receptor diversitiy. Focus on neuropeptide/dopamine interactions. Ann NY Acad Sci 757: 365–376

Gabriel SM, Davison M, Haroutunian V et al (1996) Neuropeptide deficits in schizophrenia vs. Alzheimer`s disease in cerebral cortex. Biol Psychiatry 39: 82–91

Geriacoti TD, Orth DN, Ekhator NN, Blumenkopf B, Loosen PT (1992) Serial cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in healthy and depressed humans. J Clin Endocrinol Metab 74: 1325–1330

Gerner RH, van Kammen DP, Ninan PT (1985) Cerebrospinal fluid cholecystokinin, bombesin and somatostatin in schizophrenia and normals. Prog Neuro Pharmacol Biol Psychiatr 9: 73–82

Grace AA, Bunney BS, Moore H, Todd CL (1997) Dopamine-cell depolarisation block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. Trends Neurosci 20: 31–37

Griebel (1999) Is there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? Pharmacol Ther 82: 1–61

Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C et al (2002) Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V_{1b} receptor antagonist, SSR 149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. Proc Natl Acad Sci USA 99: 6370–6375

Gully D, Labeeuw B, Boigegrain R et al (1997) Biochemical and pharmacological activities of SR 142948A, a new potent neurotensin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther 280(2): 802–812

Hasenöhrl RU, De Souza-Silva MA, Nikolaus S, Tomaz C, Brandao ML, Schwarting RKW, Huston JP (2000) Substance P and its role in neural mechanisms governing learning, anxiety and functional recovery. Neuropeptides 34: 272–280

Heuser I, Bissette G, Dettling M et al (1998). Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment. Depression Anxiety 8: 71–79

Hökfelt T, Broberger C, Xu ZQD, Sergeyev V, Ubink R, Diez M (2000): Neuropeptides – an overview. Neuropharmacology 39: 1337–1356

Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropharmacology 23: 477–501

Hubry VJ (2002) Designing peptide receptor agonists and antagonists. Drug Discovery 1: 847–858

Kaye WH, Berrettini W, Gwirtsmabn H, George DT (1990) Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. Arch Gen Psychiatry 47: 548–546

Keck ME, Holsboer F (2001) Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. Peptides 22: 835–844

Keck ME, Welt T, Wigger A et al (2001) The anxiolytic effect of the CRH1 receptor antagonist R121919 depends on innate emotionality in rats. Eur J Neurosci 13: 373–380

Keck ME, Wigger A, Welt T et al (2002) Vasopressin mediates the response of the combined dexamethason/CRH test in hyper-anxious rats: implications for pathogenesis of affective disorders. Neuropsychopharmacology 26: 94–105

Keck ME, Welt T, Müller MB et al (2003) Reduction in hypothalamic vasopressinergic hyperdrive contributes to clinically relevant behavioral and neuroendocrine effects of chronic paroxetine. Neuropsychopharmacology 28: 235–243

Keck ME, Ohl F, Holsboer F, Müller MB (2005) Listening to mutant mice: a spotlight on the role of CRF/CRF receptor systems in affective disorders. Neurosci Biobehav Rev 29: 867–889

Kramer MS, Cutler NR, Ballenger JC et al (1995) A placebo-controlled trial of L-365, 260, a CCK-B antagonist, in panic disorder. Biol Psychiatry 37: 462–466

Kramer MS, Cutler N, Feighner J et al (1998) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. Science 281: 1640–1645

Lacy MG (1993) Neurotransmitter receptors and ionic conductances regulating the activity of neurones in substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area. Prog Brain Res 99: 251–276

Landgraf R, Gerstenberger R, Montkowski A et al (1995) V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities and anxiety-related behavior in rats. J Neurosci 15: 4250–4258

Landry M, Vila-Porcile E, Hökfelt T, Calas A (2003) Differential role of coexisting neuropeptides in vasopressin neurons. Eur J Neurosci 17: 579–589

Lines C, Challenor J, Traub M (1995) Cholecystokinin and anxiety in normal volunteers: an investigation of the anxiogenic properties of pentagastrin and reversal by cholecystokinin receptor subtype B antagonist L-365, 260. Br J Pharmacol 39: 235–242

Liu RY, Zhou JN, Hoogendijk WJG et al (2000) Decreased vasopressin gene expression in the biological clock of Alzheimer disease patients with and without depression. J Neuropathol Exp Neurol 59(4): 314–322

Lucassen PJ, VanHeerikhuize JJ, Guldenaar SEF, Pool CW, Hofman MA, Swaab DF (1997) Unchanged amounts of vasopressin mRNA in the supraoptic and paraventricular nucleus during aging and in Alzheimer`s disease. J Neuroendocrinol 9: 297–305

Makino S, Hashimoto K, Gold PW (2002) Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. Pharmacol Biochem Behav 73: 147–158

Montgomery SA, Green MC (1988) The use of cholecystokinin in schizophrenia: a review. Psychol Med 18: 593–603

Nemeroff CB, Owens MJ (2002) Treatment of mood disorders. Nature Neurosci 5: 1068–1070

Neumann ID, Torner L, Wigger A (2000) Brain oxytocin: differential inhibition of neuroendocrine stress responses and anxiety-related behaviour in virgin, pregnant and lactating rats. Neuroscience 95: 567–575

Newport DJ, Heim C, Owens MJ et al (2003) Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor (CRF) and vasopressin concentrations predict pituitary response in the CRF stimulation test: a multiple regression analysis. Neuropsychopharmacology 28: 569–576

Peters J, Van Kammen D, Gelernter J, Yao J, Shaw D (1990) Neuropeptide Y-like immunoreactivity in schizophrenia. Relationships with clinical measures. Schiz Res 3(5–6): 287–294

Powchik P, Davison M, Haroutunian V et al (1998) Postmortem studies in schizophrenia. Schiz Bull 24(3): 325–341

Raadsheer FC, Vanheerikhuize JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJG, Tilders FJH, Swaab DF (1995) Corticotropin-releasing hormone messenger-RNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. Am J Psychiatry 152(9): 1372–1376
Radke JM, Mac Lennan AJ, Beinfeld MC, Bissette G, Nemeroff CB, Vincent SR (1989) Effects of short- and long-term haloperidol administration and withdrawal on regional brain cholecystokinin and neurotensin concentrations in the rat. Brain Res 480(1–2): 178–183
Rasmusson AM, Southwick SM, Hauger RL, Charney DS (1998) Plasma neuropeptide Y (NPY) increases in humans in response to the α2 antagonist yohimbine. Neuropsychopharmacology 19: 95–98
Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, Quirion R (2002) The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY-induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. Neuropsychopharmacology 26: 615–624
Redrobe JP, Dumont Y, Herzog H, Quirion R (2003) Neuropeptide Y (NPY) Y_2 receptors mediate behavior in two animal models of anxiety: evidence from Y_2 receptor knockout mice. Behav Brain Res 141(2): 251-255
Rioux L, Nissanov J, Joyce JN (1998) Increased number of [^{125}I] BH-substance P in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 45: 1085–1098
Santarelli L, Gobbi G, Debs PC, Sibille EL, Blier P, Hen R, Heath MJS (2001) Genetic and pharmacological disruption of neurokinin 1 receptor function decreases anxiety-related behaviors and increases serotonergic function. Proc Natl Acad Sci USA 98: 1912–1917
Sharma RP, Janicak PG, Bissette G, Nemeroff CB (1997) Neurotensin concentrations and antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorders. Am J Psychiatry 154: 1019–1021
Shlik J, Vasar E, Bradwejn J (1997) Cholecystokinin and psychiatric disorders. CNS Drugs 8: 134–152
Skelton KH, Nemeroff CB, Knight DL, Owens MJ (2000) Chronic administration of the triazolobenzodiazepine alprazolam produces opposite effects on corticotropin-releasing factor and urocortin neuronal systems. J Neurosci 20: 1240–1248
Spina MG, Merlo-Pich E, Akwa Y et al (2002) Time-dependent induction of anxiogenic-like effects after central infusion of urocortin or corticotropin-releasing factor in the rat. Psychopharmacology 160: 113–121
Stein MB, Hauger RL, Dhalla KS, Charter MS, Asmundson CJ (1996) Plasma neuropeptide Y in anxiety disorders: findings in panic disorder and social phobia. Psychiatric Res 59: 183–188
Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB (2002) Regulation of corticotropin-releasing factor neuronal systems and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by stress and chronic antidepressant treatment. J Pharmacol Exp Ther 300: 1085–1092
Swaab DF (1999) Hypothalamic peptides in human brain diseases. Science 10: 236–244
Takahashi LK, Ho SP, Livanov V, Graciani N, Arneric SP (2001) Antagonism of CRF (2) receptors produces anxiolytic behavior in animal models of anxiety. Brain Res 902: 135–142
Teixeira RM, Santos ARS, Ribeiro SJ, Calixto JB, Rae GA, DeLima TCM (1996) Effects of central administration of tachykinin receptor agonists and antagonists on plus-maze behavior in mice. Eur J Pharmacol 311: 7–14
Thorsell A, Heilig M (2002) Diverse functions of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals. Neuropeptides 36: 182–193
Valdez GR, Inoue K, Koob GF, Rivier J, Vale W, Zorrilla EP (2002) Human urocortin II: mild locomotor suppressive and delayed anxiolytic-like effects of a novel corticotropin-releasing factor related peptide. Brain Res 943: 142–150
Vanderhaegen JJ, Signeau JC, Gepts W (1975) New peptide in the vertebrate CNS reacting with antigastrin antibodies. Nature 257: 604–605
Van der Hart MGC, Czéh B, de Biurrun G et al (2002) Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytogenesis in the dentate gyrus and hippocampal volume. Mol Psychiatry 7: 933–941
van Londen L, Goekopp JC, van Kempen GMJ, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, van der Velde EA, de Wied D (1997) Plasma levels of arginine vasopressin are elevated in patients with major depression. Neuropsychopharmacology 17: 284–292
van Megen HJGM, Westenberg HGM, den Boer JA, Slaap B, Scheepmarkers A (1997) Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on CCK-4 induced panic attacks.Psychopharmacology 129: 357–364
Wahlestedt (1998) Reward for persistence in substance P research. Science 281: 1624–1625
Westrin Å, Ekman R, Träskman-Benz L (1999) Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NYP) plasma levels in mood disorder patients with recent suicide attempt. Eur Neuropsychopharmacol 9: 205–211
Widdowson PS, Orday GA, Halaws AE (1992) Reduced neuropeptide Y concentrations in suicide brain. J Neurochem 59: 73–80
Widerlöv E, Lindstrom LH, Wahlestedt C, Ekman R (1988) Neuropeptide Y and peptide YY as possible cerebrospinal fluid markers for major depression and schizophrenia. J Psychiatr Res 22: 69–79
Wotjak CT, Ganster J, Kohl G, Holsboer F, Landgraf R, Engelmann M (1998) Dissociated central and peripheral release of vasopressin, but not oxytocin, in response to repeated swim stress: new insights into the secretory capacities of peptidergic neurons. Neuroscience 85: 1209–1222
Wunderlich GR, Raymond R, DeSousa NJ, Nobrega JN, Vaccarino FJ (2002) Decreased CCK_B receptor binding in rat amygdala in animals demonstrating greater anxiety-like behavior. Psychopharmacology 164: 193–199
Zhou JN, Riemersma RF, Unmehopa UA, Hoogendijk WJG, van Heerikhuize JJ, Hofman Ma, Swaab DF (2001) Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. Arch Gen Psychiatry 58(7): 655–662

Steroide

Rainer Rupprecht

Steroide regulieren neuronale Funktionen durch ihren gleichzeitigen Einfluss auf neuronale Erregbarkeit und Genexpression. Dieses intrazelluläre Wechselspiel zwischen genomischen und nichtgenomischen Steroidwirkungen stellt die molekulare Basis für die Steroidwirkung im Gehirn und für die Weiterentwicklung solcher Substanzen in der Neuropsychopharmakologie dar. Als Alternative zur Gabe von synthetischen Steroidanaloga kommt auch der Einsatz nichtsteroidaler Pharmaka, z.B. von Enzyminhibitoren oder Antidepressiva, in Betracht, welche in das Gleichgewicht endogener neuroaktiver Steroide eingreifen. Steroide eröffnen aufgrund ihrer multiplen Wirkmechanismen ein breites Spektrum an therapeutischen Einsatzmöglichkeiten in der Neuropsychopharmakologie. Ferner spielen sie eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen und für die Wirkmechanismen von Psychopharmaka wie z. B. Antidepressiva.

Das klassische Modell der Wirkung von Steroidhormonen geht davon aus, dass Steroide durch Diffusion in das Zellinnere gelangen. Dort binden sie an intrazelluläre Steroidrezeptoren. Nach der Hormonbindung kommt es zu einer Konformationsänderung der Rezeptoren durch Abdissoziation von Chaperonmolekülen, z. B. Hitzeschockproteinen. Die Hormon-Rezeptor-Komplexe translozieren in den Zellkern und binden dort als Homo- oder Heterodimere an entsprechende Response-Elemente, die sich in der Promotorregion steroidregulierter Gene befinden. Somit wirken Steroidrezeptoren als Transkriptionsfaktoren bei der Regulation der Genexpression (Rupprecht u. Holsboer 1999; Truss u. Beato 1993). In den letzten Jahren wurde zunehmend die Bedeutung von Kofaktoren in der steroidvermittelten Regulation der Genexpression deutlich, so z. B. von SRC-1 (*steroid receptor coactivator-1*).

9.16 Neuroaktive Steroide

Steroide können die neuronale Erregbarkeit auch direkt über die Zellmembran durch Interaktion mit bestimmten Neurotransmitterrezeptoren beeinflussen. Für solche Steroide wurde der Begriff neuroaktive Steroide geprägt (Paul u. Purdy 1992; Rupprecht u. Holsboer 1999). Während die Wirkung von Steroiden auf Genexpressionsebene üblicherweise einen Zeitraum von Minuten bis mehreren Stunden beansprucht, der durch die Geschwindigkeit der Proteinbiosynthese bestimmt wird, laufen die modulatorischen Effekte von neuroaktiven Steroiden in einem sehr kurzen Zeitraum ab – innerhalb Millisekunden bis wenigen Sekunden. Somit sind die genomischen und nichtgenomischen Wirkungen von Steroiden im ZNS die molekulare Basis für ein breites Wirkungsspektrum hinsichtlich der Regulation neuronaler Funktionen und Plastizität (Rupprecht u. Holsboer 1999).

Ursprünglich wurde angenommen, dass Steroidhormone ausschließlich über den klassischen genomischen Wirkmechanismus die Genexpression regulieren, während neuroaktive Steroide, die nicht an Steroidhormonrezeptoren binden können – z. B. die 3α-reduzierten Metaboliten von Progesteron und Desoxykortikosteron, Pregnenolonsulfat oder Dehydroepiandrosteronsulfat – allosterische Modulatoren von bestimmten Neurotransmitterrezeptoren sind, z. B. $GABA_A$-Rezeptoren (Lambert et al. 1995; Paul u. Purdy 1992). Dieses Konzept wurde jedoch durch die Identifizierung von Bindungsstellen für klassische Steroidhormone, z. B. für Progesteron, Östradiol, Testosteron, Glucokortikoide und Aldosteron, an Zellmembranen und durch die Charakterisierung einer Reihe von Signaltransduktionswegen, die durch Steroidhormone moduliert werden, in Frage gestellt. Die Identifizierung weiterer Mitglieder der Steroidrezeptorfamilie, z. B. des Pregnan-X-Rezeptors (PXR), der durch natürlich vorkommende Steroide wie Pregnenolon und Progesteron aktiviert wird, aber ebenso durch Phytopharmaka wie z. B. Johanniskraut, macht ferner die enorme Komplexität der Wirkung von Steroiden im ZNS deutlich (Rupprecht 2003). Mittlerweile wurde für eine Reihe von Steroidhormonen nachgewiesen, dass diese ebenfalls die Funktion verschiedener Neurotransmitterrezeptoren modulieren können und somit auch als neuroaktive Steroide zu bezeichnen sind (Rupprecht 2003). Insofern sind Steroide als Substanzen mit einer Vielzahl von Effekten anzusehen, die sowohl genomische als auch nichtgenomische Wirkmechanismen beinhalten.

9.16.1 Biosynthese

Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften können Steroide, die in endokrinen Organen produziert werden, leicht die Blut-Hirn-Schranke passieren. Eine Reihe neuroaktiver Steroide kann jedoch vom Gehirn selbst ohne Zuhilfenahme peripherer endokriner Organe synthetisiert werden. Steroide, die im Gehirn aus Cholesterin gebildet werden, heißen auch **Neurosteroide** (Baulieu 1998).

Progesteron wird aus Pregnenolon mithilfe der 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase/Δ5–Δ4-Isomerase gebildet. Die 5α-Reduktase katalysiert die Reduktion von Progesteron und Desoxykortikosteron in die 5α-Pregnansteroide 5α-Dihydroprogesteron (5α-DHP) und 5α-Dihydrodesoxykortikosteron (5α-DHDOC), die 5β-Reduktase

reduziert Progesteron in 5β-Dihydroprogesteron (5β-DHP). Diese Reaktionen sind in Säugetierzellen irreversibel.

Die 5α-Pregnansteroide werden in die neuroaktiven Steroide 3α,5α-Tetrahydroprogesteron (3α,5α-THP), 3α,5β-Tetrahydroprogesteron (3α,5β-THP) und 3α,5α-Tetrahydrodesoxykortikosteron (3α,5α-THDOC) mithilfe der 3α-Hydroxysteroid-Oxidoreduktase umgewandelt (◘ Abb. 9.12). Diese Reaktion kann sowohl in der Reduktions-, aber auch in der Oxidationsrichtung, je nach Vorhandensein der entsprechenden Kofaktoren, ablaufen.

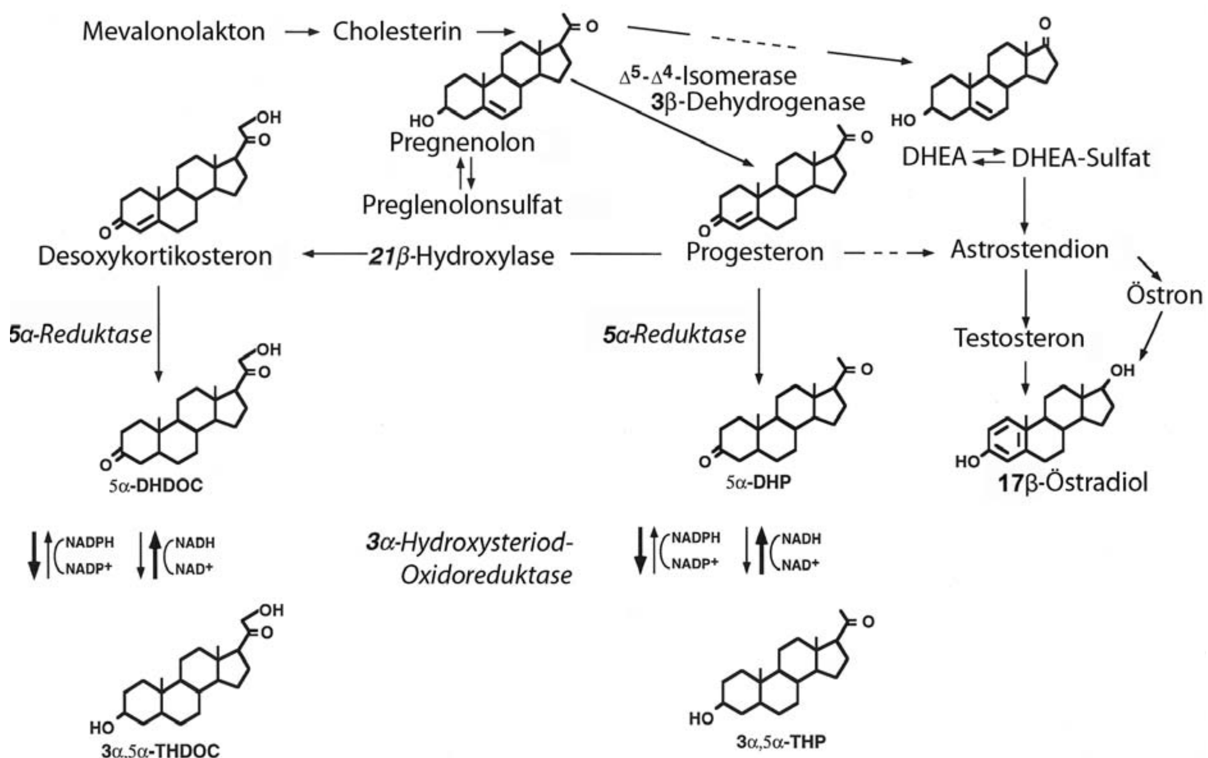
Pregnenolon ist ebenfalls ein Vorläufermolekül für Dehydroepiandrosteron (DHEA). Sowohl Progesteron als auch DHEA werden in Androstendion, einen Vorläufer von Testosteron, umgewandelt. Östradiol wird entweder aus Testosteron oder aus Androstendion über Östron mithilfe der Aromatase gebildet (◘ Abb. 9.12; Compagnone u. Mellon 2000; Rupprecht u. Holsboer 1999).

9.16.2 Modulation von Neurotransmitterrezeptoren

Steroidmodulation von $GABA_A$-Rezeptoren

Die 3α-reduzierten Metaboliten von Progesteron und Desoxykortikosteron, 3α,5α-THP und 5α,5α-THDOC, waren die ersten Steroide, für die eine Interaktion mit einem Neurotransmitterrezeptor, dem γ-Aminobuttersäurerezeptor Typ A ($GABA_A$-Rezeptor) gezeigt werden konnte. $GABA_A$-Rezeptoren bestehen aus einer Reihe verschiedener Untereinheiten, die einen ligandengesteuerten Ionenkanal mit beträchtlicher Homologie zu Glycin-, nikotinischen Acetylcholin- und Serotonin-Typ-3(5-HT_3)-Rezeptoren bilden (◘ Abb. 9.13; Lambert et al. 1995). Eine Reihe unterschiedlicher Pharmaka wirkt an $GABA_A$-Rezeptoren: Agonisten für die GABA-Bindungsstelle, Benzodiazepine, aber ebenso Barbiturate, Clomethiazol, neuroaktive Steroide, Alkohol und Anästhetika (◘ Abb. 9.13). Während eine spezifische sättigbare Bindungsstelle für GABA und Benzodiazepine eindeutig identifiziert wurde, konnte die Existenz einer Steroidbindungsstelle am $GABA_A$-Rezeptor bislang nicht bewiesen werden (Rupprecht u. Holsboer 1999).

3α-reduzierte, neuroaktive Steroide sind starke positive allosterische Modulatoren von $GABA_A$-Rezeptoren, indem sie den GABA-induzierten Chloridionenstrom durch die Erhöhung der Frequenz und/oder der Dauer der Öffnungen des GABA-abhängigen Ionenkanals erhöhen (Lambert et al. 1995). Hierbei ist das Vorhandensein einer 3α-Hydroxygruppe innerhalb des A-Rings dieser Moleküle eine Voraussetzung für die positive allosterische Modulation von $GABA_A$-Rezeptoren, da 5α-



◘ **Abb. 9.12.** Biosynthese und Metabolismus neuroaktiver Steroide. *DHEA* Dehydroepiandrosteron, *DHP* Dihydroprogesteron, *DHDOC* Dihydrodesoxykortikosteron, *NADP* Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, *NAD* Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid, *THP* Tetrahydroprogesteron, *THDOC* Tetrahydrodesoxykortikosteron

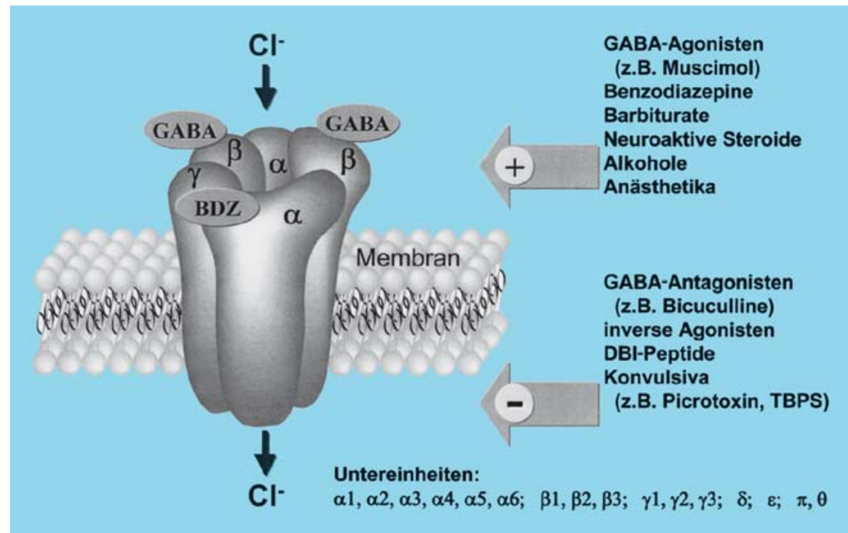


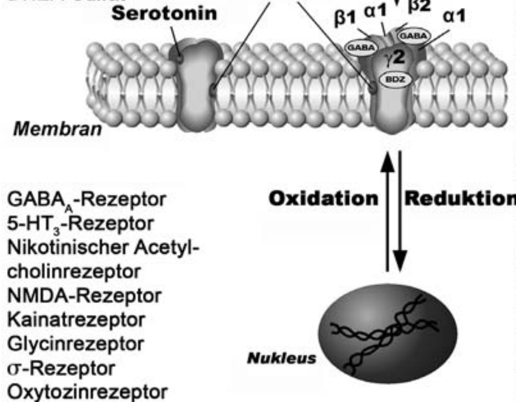
Abb. 9.13. Pharmakologie von GABA$_A$-Rezeptoren. *BDZ* Benzodiazepin, *DBI* Diazepambindungsinhibitor, *TBPS t*-Butylbicyclophosphorothionat

Pregnansteroide solche Eigenschaften nicht besitzen, während 3β-reduzierte neuroaktive Steroide sogar als funktionelle Antagonisten für GABA-agonistische Steroide wirken können. Ferner entfalten Pregnenolonsulfat und DHEA-Sulfat GABA-antagonistische Eigenschaften (Lambert et al. 1995; Rupprecht u. Holsboer 1999).

9

Steroidmodulation weiterer Neurotransmitterrezeptoren

Außer GABA$_A$-Rezeptoren können auch die anderen Mitglieder der Familie ligandengesteuerter Ionenkanäle, z. B. nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR) oder 5-HT$_3$-Rezeptoren, durch Steroide moduliert werden. Innerhalb der Familie der Glutamatrezeptoren sind NMDA-Rezeptoren, AMPA-Rezeptoren und Kainatrezeptoren steroidsensitiv. Auch σ-Rezeptoren und bestimmte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, z. B. der Oxytozinrezeptor, werden in ihrer Funktion durch Steroide beeinflusst (Lambert et al. 1995). Insofern bewirken Schwankungen der Steroidkonzentration im Gehirn eine Fülle von Effekten auf die neuronale Erregbarkeit durch ihre Wirkung über multiple Neurotransmitterrezeptoren (Abb. 9.14).



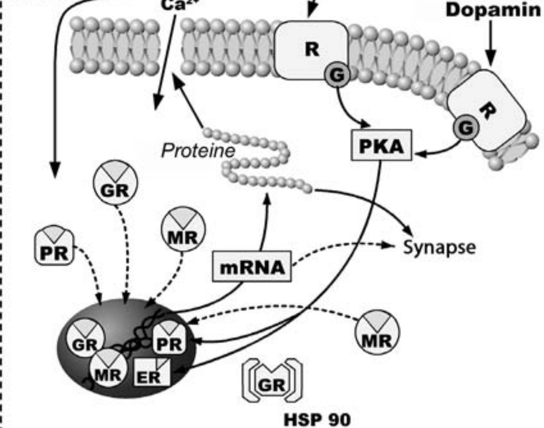


Abb. 9.14. Nichtgenomische (*links*) und genomische Wirkung (*rechts*) von Steroiden. *THP* Tetrahydroprogesteron, *THDOC* Tetrahydrodesoxykortikosteron, *PS* Pregnenolonsulfat, *DHEA* Dehydroepiandrosteron, *BDZ* Benzodiazepin, *R* Rezeptor, *PKA* Proteinkinase A, *PR* Progesteronrezeptor, *GR* Glucokortikoidrezeptor, *MR* Mineralokortikoidrezeptor, *ER* Östrogenrezeptor, *HSP* Hitzeschockprotein

9.16.3 Effekte auf die Genexpression

Über einen langen Zeitraum wurde angenommen, dass neuroaktive Steroide, die $GABA_A$-Rezeptoren modulieren, keine genomischen Wirkungen entfalten, da solche Steroide nicht an intrazelluläre Steroidrezeptoren binden können. Mittels eines Kotransfektionssystems konnte jedoch gezeigt werden, dass solche Steroide sehr wohl genomische Wirkungen über Progesteronrezeptoren entfalten können, indem sie intrazellulär in 5α-Pregnansteroide oxidiert werden, die ihrerseits Liganden für Progesteronrezeptoren sind (◻ Abb. 9.12; Rupprecht et al. 1993).

Synthetische Analoga solcher natürlich vorkommenden neuroaktiven Steroide sollten daher genomische Effekte über Progesteronrezeptoren vermissen lassen, um gynäkologischen Nebenwirkungen vorzubeugen. Dies wurde beispielsweise mittels Ganaxolon erreicht, bei dem diese intrazelluläre Oxidation durch eine entsprechende Substitution am A-Ring blockiert wurde (Gasior et al. 1999; Monaghan et al. 1999). Mittlerweile wurden auch in tierexperimentellen Untersuchungen weitere genomische Wirkungen GABAerg wirksamer neuroaktiver Steroide beschrieben, so z. B. die Regulation von α-Untereinheiten von $GABA_A$-Rezeptoren oder eine Suppression der Expression des Gens des Kortikotropin-Releasing-Hormons (CRH).

Sowohl die genomischen als auch die nichtgenomischen Wirkungen neuroaktiver Steroide müssen bei der Weiterentwicklung dieser Substanzen in der Neuropsychopharmakologie in Betracht gezogen werden, sowohl was klinische Wirkungen als auch mögliche Nebenwirkungen betrifft.

9.16.4 Neuropsychopharmakologische Eigenschaften

Schlafmodulation

Angesichts der GABA-potenzierenden Wirkungen sind für 3α-reduzierte neuroaktive Steroide schlafmodulierende Eigenschaften zu erwarten. Die Gabe von Progesteron als Vorläufermolekül bzw. von 3α-reduzierten neuroaktiven Steroiden bewirkte bei der Ratte ein Schlaf-EEG-Profil, das dem nach Gabe von Benzodiazepinen durchaus ähnlich war (Damianisch et al. 2001; Lancel et al. 1996). Diese Steroide reduzierten die Non-REM-Schlaf-Latenz und förderten den Prä-REM-Schlaf. Ferner kam es zu einer Abnahme der EEG-Aktivität im δ-Frequenzbereich bei gleichzeitiger Zunahme der Aktivität im Spindfrequenzbereich und β-Frequenzbereich. Im Unterschied zu Benzodiazepinen fand sich jedoch bei subchronischer Gabe innerhalb von fünf Tagen keine Toleranzentwicklung. Insofern unterscheiden sich neuroaktive Steroide und Benzodiazepine zumindest bei subchronischer Gabe hinsichtlich der Modulation des Schlafs.

Antikonvulsive Eigenschaften

Pharmaka, die die GABAerge Neurotransmission steigern, z. B. Benzodiazepine oder Barbiturate, finden häufig als Antiepileptika Verwendung. Auch 3α-reduzierte neuroaktive Steroide weisen in verschiedenen Tiermodellen ausgeprägte antikonvulsive Eigenschaften auf (Frye u. Scalise 2000). Gegenwärtig werden erste synthetische Analoga von 3α-reduzierten neuroaktiven Steroiden, z. B. Ganaxolon, hinsichtlich ihrer antikonvulsiven Eigenschaften klinisch geprüft (Monaghan et al. 1999). Phase-II-Studien weisen auf eine Wirksamkeit von Ganaxolon bei komplex fokalen Anfällen und infantilen Spasmen hin. Allerdings müssen mögliche Nebenwirkungen solcher Steroide v. a. bei längerfristiger Gabe, z. B. hinsichtlich einer Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung, noch untersucht werden.

Nootropische Eigenschaften

Für Pregnenolon und DHEA wurden gedächtnisfördernde Eigenschaften in Tiermodellen nach intrazerebroventrikulärer Gabe beschrieben (Flood et al. 1992). DHEA ist ein neuroaktives Steroid, das aber auch antiglucokortikoide Wirkungen entfaltet. DHEA gilt als Prototyp eines »Antiageing-Steroids«, da seine Konzentration sehr stark mit steigendem Lebensalter abfällt (Thomas et al. 1994). In den USA wird DHEA in großem Umfang in Drugstores vertrieben. Umso erstaunlicher ist es, dass nur wenige systematische Untersuchungen zur Wirksamkeit dieses Steroids bei psychiatrischen Indikationen vorliegen. Zwar gibt es Hinweise, dass verminderte DHEA- und DHEA-Sulfat-Konzentrationen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit darstellen können (Hillen et al. 2000), systematische Untersuchungen, inwieweit die Einnahme von DHEA die kognitive Leistungsfähigkeit von gesunden, alten Kontrollpersonen oder von Demenzpatienten verbessern kann, sind jedoch kaum verfügbar. Insbesondere fehlen plazebokontrollierte klinische Studien zur Gabe von DHEA bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder Multiinfarktdemenz.

Antipsychotische Eigenschaften

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass das Auftreten psychotischer Symptomatik in Beziehung zur Sekretion gonadaler Steroide steht (Hallonquist et al. 1993; Häfner et al. 1993). Beispielsweise variiert die klinische Symptomatik schizophrener Patientinnen im Verlauf des Menstruationszyklus. Ferner besteht eine vermehrte Vulnerabilität postmenopausaler Frauen für das Auftreten schizophrener Episoden. In tierexperimentellen Untersuchungen fanden sich einige Verhaltenscharakteristika nach Gabe von Progesteron, die denen nach Gabe von atypischen Antipsychotika durchaus ähnlich waren. Während klinische Studien hinsichtlich der Wirksamkeit von Progesteron bei postpartalen Psychosen nur auf kasuistischer Basis verfügbar sind, wurden kontrol-

lierte Studien mit 17β-Östradiol bei schizophrenen Patientinnen durchgeführt (Kulkarni et al. 1996, 2001). Diese Studien weisen darauf hin, dass die zusätzliche Gabe von 17β-Östradiol zu Antipsychotika das Ansprechen auf eine antipsychotische Pharmakotherapie verbessern und zu einer Dosiseinsparung von Antipsychotika bei schizophrenen Patientinnen beitragen kann, was ein günstigeres Nebenwirkungsprofil im Verlauf der Behandlung zur Folge hat.

Antidepressive Eigenschaften

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), z. B. Fluoxetin, in der Lage sind, die Konzentrationen von 3α-reduzierten, neuroaktiven Steroiden im Gehirn der Ratte zu erhöhen. SSRI verschieben das Gleichgewicht der 3α-Hydroxysteroid-Oxidoreduktase (Abb. 9.12) in die Reduktionsrichtung zugunsten einer vermehrten Produktion endogener neuroaktiver Steroide (Griffin u. Mellon 1999). Im Plasma depressiver Patienten konnte ein gestörtes Gleichgewicht GABAerg wirksamer, neuroaktiver Steroide mit erniedrigten Konzentrationen GABA-agonistisch wirksamer, 3α-reduzierter neuroaktiver Steroide nachgewiesen werden. Unter Therapie mit Fluoxetin, aber auch mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva wurde dieses gestörte Gleichgewicht wieder normalisiert (Romeo et al. 1998). Allerdings konnte kein Einfluss von nichtpharmakologischen antidepressiven Therapieverfahren wie Schlafentzug oder repetitiver transkranialer Magnetstimulation auf die Konzentrationen von neuroaktiven Steroiden festgestellt werden. Dies weist darauf hin, dass Veränderungen neuroaktiver Steroide kein generelles Merkmal einer klinisch effektiven, antidepressiven Therapie darstellen.

Auch für DHEA wurden im Tiermodell antidepressive Effekte beschrieben. Auch weisen klinische Studien auf mögliche antidepressive Effekte von DHEA hin (Wolkowitz et al.1997). Die Datenlage ist jedoch bislang zu unsicher, um von einer antidepressiven Wirkung dieser Substanz sprechen zu können, obwohl DHEA als Lifestyle-Substanz vor allem in den USA weit verbreitet ist (s. oben).

Alkoholentzug

3α-reduzierte neuroaktive Steroide spielen auch für die Wirkung von Ethanol am $GABA_A$-Rezeptor eine Rolle (Janis et al. 1998). Der rasche Entzug GABAerger neuroaktiver Steroide führt zu einem Abstinenzsyndrom mit erhöhter Krampfanfälligkeit. Erniedrigte Konzentrationen GABAerg wirksamer neuroaktiver Steroide wurden auch bei Patienten während eines Alkoholentzugs beobachtet und tragen möglicherweise zur erhöhten Krampfanfälligkeit im Verlauf des Alkoholentzugs bei. Unter Behandlung mit Fluoxetin kommt es zu einer rascheren Normalisierung 3α-reduzierter neuroaktiver Steroide und zu einer Reduktion von Depressivität und Ängstlichkeit während des Alkoholentzugs (Romeo et al. 2000). Insofern ist der Einsatz von SSRI beim unkomplizierten Alkoholentzug zur Behandlung einer psychiatrischen Begleitsymptomatik zu erwägen.

Anxiolytische Eigenschaften

Endogene, synthetische, 3α-reduzierte neuroaktive Steroide weisen anxiolytische Eigenschaften in verschiedenen Tiermodellen auf (Vanover et al. 2000). Auch bei Patienten mit Panikstörung findet sich ein gestörtes Gleichgewicht GABAerg wirksamer neuroaktiver Steroide während experimentell induzierter Panikattacken mit Cholezystokinintetrapeptid (CCK-4) oder Natriumlaktat mit reduzierten Konzentrationen GABA-agonistisch wirksamer Steroide. Möglicherweise tragen derartige Veränderungen neuroaktiver Steroide auch zum Zustandekommen von Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung bei (Ströhle et al. 2003). Es wäre denkbar, dass SSRI, die ja mittlerweile Mittel der ersten Wahl in der Pharmakotherapie der Panikstörung sind, u. a. deshalb bei Angsterkrankungen wirksam sind, weil sie das Gleichgewicht endogener neuroaktiver Steroide stabilisieren helfen.

9.17 Steroidsynthesehemmer und Glucokortikoidrezeptorantagonisten als neue pharmakologische Therapieansätze bei Depression

9.17.1 Ketoconazol

Aufgrund des Hyperkortisolismus depressiver Patienten ist der Einsatz von Steroidsynthesehemmern eine mögliche therapeutische Option bei depressiven Störungen (Abb. 9.15). Ketoconazol, das häufig als Fungizid eingesetzt wird, blockiert Cytochrom P450 und somit die Synthese von Steroiden der Nebennierenrinde sowie von Testosteron. Eine Reihe von Fallserien und offenen Studien berichten mittlerweile über teilweise ausgeprägte antidepressive Effekte von Ketoconazol. Allerdings handelte es sich hierbei um explorative Untersuchungen an kleinen Fallzahlen. In zwei plazebokontrollierten Doppelblindstudien konnte bislang ein eindeutig antidepressiver Effekt von Ketoconazol nicht nachgewiesen werden (Malison et al. 1999). Insofern steht trotz verschiedener kasuistischer Hinweise auf eine antidepressive Wirksamkeit von Ketoconazol der generelle Nachweis für eine Eignung dieser Substanz als Antidepressivum noch aus.

9.17.2 Metyrapon

Die Kortisolsynthese kann auch durch Metyrapon, einen Hemmer der 11β-Hydroxylase, die die Umwandlung von

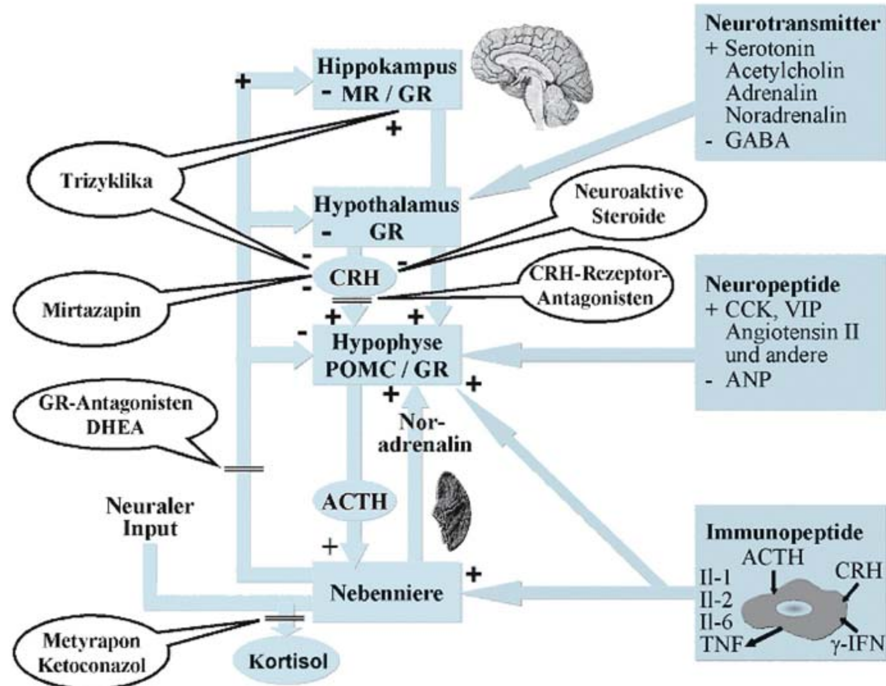


Abb. 9.15. Regulation des HPA-Systems und therapeutische Interventionsmöglichkeiten. *MR* Mineralokortikoidrezeptor, *GR* Glucokortikoidrezeptor, *ANP* atriales natriuretisches Peptid, *IFN* Interferon, *IL* Interleukin, *POMC* Proopiomelanokortin, *TNF* Tumornekrosefaktor, weitere Abkürzungen s. Text

Desoxykortisol in Kortisol katalysiert, erreicht werden. Für Metyrapon wurden im Tiermodell anxiolytische und antidepressive Wirkungen beschrieben. Wie für Ketoconazol wurden auch für Metyrapon teilweise deutliche antidepressive Effekte auf kasuistischer Basis sowie in offenen Studien postuliert. Bislang wurde eine einzige kleine plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit acht Patienten publiziert (O'Dwyer et al. 1995). Auch in dieser Studie fanden sich Hinweise für eine antidepressive Wirksamkeit von Metyrapon. Solange jedoch keine weiteren plazebokontrollierten Doppelblindstudien mit ausreichender Fallzahl über einen ausreichend langen Zeitraum vorliegen, kann auch die antidepressive Wirksamkeit von Metyrapon als noch nicht gesichert angesehen werden. Als weitere Einschränkungen bei der Therapie mit Steroidsynthesehemmern sind die Gefahr einer Nebennierenrindeninsuffizienz, die ggf. die Substitution mit Hydrokortison erforderlich macht, sowie ein möglicher kompensatorischer Anstieg von CRH durch Wegfall des inhibitorischen Feedback-Mechanismus zu sehen.

9.17.3 Synthetische Glucokortikoidrezeptorantagonisten

Synthetische Glucokortikoidrezeptorantagonisten blockieren die Wirkung von Kortisol am Glucokortikoidrezeptor (Abb. 9.15). In ersten kasuistischen Untersuchungen wurde durch Gabe des gemischten Glucokortikoid-/Progesteronrezeptorantagonisten **RU 486** eine Verbesserung der Stimmungslage bei therapieresistenten depressiven Patienten beobachtet (Belanoff et al. 2001). Gegenwärtig werden Phase-II-Studien mit dem selektiven Glucokortikoidrezeptor-Typ-2-Antagonisten **Org 34517** durchgeführt. Wenn auch erste klinische Erfahrungen für eine mögliche antidepressive Wirksamkeit von Glucokortikoidrezeptorantagonisten sprechen, müssen jedoch erst die Ergebnisse plazebokontrollierter Doppelblindstudien mit ausreichender Fallzahl über einen ausreichend langen Zeitraum abgewartet werden, bevor zur Frage des antidepressiven Potenzials dieser Pharmaka Stellung genommen werden kann. Ferner gilt es zu bedenken, dass die kompensatorische Erhöhung des endogenen CRH durch Wegfall der Feedback-Hemmung des HPA-Systems sich u. U. ungünstig auf die Stimmungslage auswirken könnte.

Literatur

Baulieu EE (1998) Neurosteroids: a novel function of the brain. Psychoneuroendocrinology 23: 963–987

Belanoff JK, Flores BH, Kalezhan M, Sund B, Schatzberg AF (2001) Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. J Clin Psychopharmacol 21: 516–521

Compagnone NA, Mellon SH (2000) Neurosteroids: Biosynthesis and function of these novel neuromodulators. Front Neuroendocrinol 21: 1–56

Damianisch K, Rupprecht R, Lancel M (2001) The influence of subchronic administration of the neurosteroid allopregnanolone on sleep in the rat. Neuropsychopharmacology 25: 576–584

Flood JF, Morley JE, Roberts E (1992) Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and of steroids metabolically derived from it. Proc Natl Acad Sci USA 89: 1567–1571

Frye CA, Scalise TJ (2000) Anti-seizure effects of progesterone and 3α,5α-THP in kainic acid and perforant pathway models of epilepsy. Psychoneuroendocrinology 25: 407–420

Gasior M, Carter RB, Witkin JM (1999) Neuroactive steroids: potential therapeutic use in neurological and psychiatric disorders. Trends Pharmacol Sci 20: 107–112

Griffin LD, Mellon SH (1999) Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. Proc Natl Acad Sci USA 96: 13512–13517

Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA (1993) Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. Biol Psychiatry 33: 207–209

Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A (1993) The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. Br J Psychiatry 162: 80–86

Hillen T, Lun A, Reischies FM, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT (2000) DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 47: 161–163

Janis GC, Devaud LL, Mitsuyama H, Morrow AL (1998) Effects of chronic ethanol consumption and withdrawal on the neuroactive steroid 3α-hydroxy-5α-pregnan-20-one in male and female rats. Alcohol Clin Exp Res 22: 2055–2061

Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D (1996) A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. Schizophrenia Res 20: 247–252

Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J, Burger H (2001) Estrogen – a potential treatment for schizophrenia. Schizophrenia Res 48:137–144

Lambert JJ, Belelli D, Hill-Venning C, Peters JA (1995) Neurosteroids and $GABA_A$ receptor function. Trends Pharmacol Sci 16: 295–303

Lancel M, Faulhaber J, Holsboer F, Rupprecht R (1996) Progesterone induces changes in sleep EEG comparable to those of agonistic $GABA_A$ receptor modulators. Am J Physiol 271: E763–E772

Malison RT, Anand A, Pelton GH et al (1999) Limited efficacy of ketoconazole in treatment – refractory major depression. J Clin Psychopharmacol 19: 466–470

Monaghan EP, McAuley JW, Data JL (1999) Ganaxolone: a novel positive allosteric modulator of the GABA(A) receptor complex for the treatment of epilepsy. Expert Opin Investig Drugs 8: 1663–1671

O'Dwyer A-M, Lightman SL, Marks MN, Checkley SA (1995) Treatment of major depression with metyrapone and hydrocortisone. J Affect Disord 33: 123–128

Paul SM, Purdy RH (1992) Neuroactive steroids. FASEB J 6: 2311–2322

Romeo E, Ströhle A, Spalletta G et al (1998) Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. Am J Psychiatry 155: 910–913

Romeo E, Pompili E, di Michele F, Pace M, Rupprecht R, Bernardi G, Pasini A (2000) Effects of fluoxetine, indomethacine and placebo on 3α,5α-tetrahydroprogesterone (THP) plasma levels in uncomplicated alcohol withdrawal. World J Biol Psychiatry 1: 101–104

Rupprecht R (2003) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. Psychoneuroendocrinology 28: 139–168

Rupprecht R, Holsboer F (1999) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. Trends Neurosci 22: 410–416

Rupprecht R, Reul JMHM, Trapp T et al (1993) Progesterone receptor-mediated effects of neuroactive steroids. Neuron 11: 523–530

Ströhle A, Romeo E, di Michele F et al (2003) Induced panic attacks shift $GABA_A$ receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder: preliminary results. Arch Gen Psychiatry 60: 161–168

Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoe R, Baulieu EE, Debuire B (1994) Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. J Clin Endocrinol Metab 79: 1273–1276

Truss M, Beato M (1993) Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. Endocrine Rev 14: 459–479

Vanover KE, Rosenzweig-Lipson S, Hawkinson JE et al (2000) Characterization of the anxiolytic properties of a novel neuroactive steroid, Co 2-6749 (GMA-839; WAY-141839; 3α, 21-Dihydroxy-3β-trifluoromethyl-19-nor-5β-pregnan-20-one), a selective modulator of γ-aminobutyric $acid_A$ receptors. J Pharmacol Exp Ther 295: 337–345

Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E et al (1997) Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. Biol Psychiatry 41: 311–318

9

Endocannabinoide

Beat Lutz

Endocannabinoide sind eine neue Klasse von zellulären Botenstoffen (Piomelli 2003; Steiner u. Lutz 2006a). Sie wurden 1992 entdeckt, als der Wirkungsmechanismus der Extrakte aus der Hanfpflanze *Cannabis sativa* untersucht wurde. *Cannabis* hat eine mehr als 5000-jährige Geschichte pharmakologischer Anwendungen; die Wirkungen der Pflanze auf den menschlichen Körper waren Gegenstand zahlreicher historischer Beschreibungen (Iversen 2000; Nicoll u. Alger 2005). Neben den psychotropen Wirkungen waren auch **therapeutische** Anwendungen wohlbekannt. Deshalb war das Interesse an der Aufklärung des Wirkungsprinzips groß. Der erste Schritt dazu war die Isolierung der psychoaktiven Komponente: 1964 wurde Δ^9-Tetrahydrocannabinol (THC) aus *Cannabis* isoliert.

In einem nächsten Schritt konnte 1990 das körpereigene THC-Bindungsprotein gefunden werden. Es wurde **Cannabinoidrezeptor Typ 1 (CB_1-Rezeptor)** genannt. Dies war wegbereitend für die Isolierung der körpereigenen Cannabinoide, auch Endocannabinoide genannt (Abb. 9.16a).

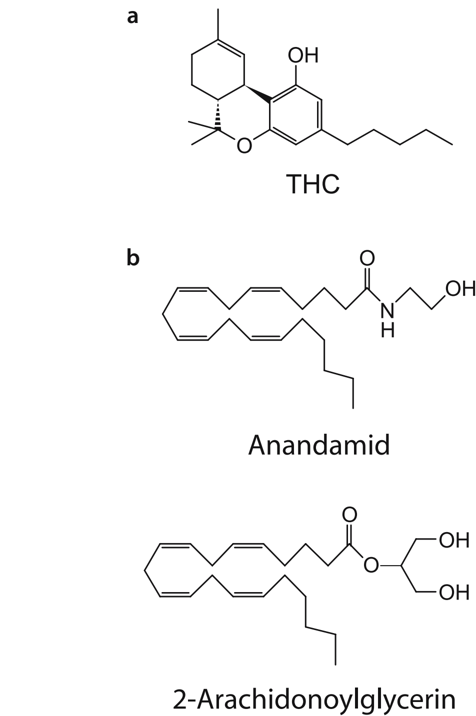


Abb. 9.16. Strukturformeln von Cannabinoiden. **a** Δ^9-Tetrahydrocannabinol (*THC*), das die psychotrope Aktivität von *Cannabis*-Extrakten vermittelt, **b** die beiden wichtigsten Endocannabinoide Anandamid und 2-Arachidonoylglycerin. Endocannabinoide und THC binden an die Cannabinoidrezeptoren CB_1 und CB_2

9.18 Eigenschaften und Vorkommen

Endocannabinoide unterscheiden sich in ihren Strukturen von THC, sind aber wie THC lipophile, sehr wasserunlösliche Stoffe (Steiner u. Lutz 2006a). Die am besten untersuchten Endocannabinoide sind *N*-Arachidonoylethanolamin (auch **Anandamid** genannt, nach dem Sanskrit-Wort *ananda*, Glückseligkeit) und **2-Arachidonoylglycerin** (Abb. 9.16b). Strukturell zählen sie zu den Eicosanoiden, fettlöslichen Stoffen, zu denen auch die Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene gehören. Alle diese Botenstoffe sind Abkömmlinge von Arachidonsäure, einer C_{20}-Fettsäure. Endocannabinoide binden und aktivieren Cannabinoidrezeptoren, die in die Zellmembran integriert sind.

Die Endocannabinoide bilden, zusammen mit den zwei bekannten Cannabinoidrezeptoren (CB_1 und CB_2) und den Enzymen zu Synthese und Abbau der Endocannabinoide, das so genannte **Endocannabinoidsystem** (ECS). Das ECS konnte mittlerweile in allen untersuchten Vertebraten und Invertebraten – außer in der Fruchtfliege und im Fadenwurm – gefunden werden.

Aufgrund der bekannten psychotropen Effekte von THC glaubte man anfänglich, das ECS sei nur im Nervensystem vorhanden. Viele Studien konnten aber inzwischen zeigen, dass das ECS auch in nichtneuronalen Geweben wie Leber, Fettgewebe, Haut, Knochen oder Blutgefäßen vorkommt. Die Beschreibung des ECS soll sich aber in diesem Kapitel auf das Nervensystem beschränken. Aufgrund der Beobachtung, dass der CB_1-Rezeptor sehr häufig im Nervensystem vorkommt und dass der CB_2-Rezeptor v. a. in Immunzellen lokalisiert ist, werden hier nur die Funktionen des CB_1-Rezeptors besprochen.

9.19 ECS als neuromodulatorisches System

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre konnten zeigen, dass das ECS ein wichtiges neuromodulatorisches System darstellt, das die meisten, wenn nicht sogar alle bekannten Neurotransmittersysteme beeinflussen kann (Chevaleyre et al. 2006; Steiner u. Lutz 2006b). Sehr gut untersucht ist die Funktion der synaptischen Transmission, die von Glutamat und GABA gesteuert wird. Hier kann das ECS diese Neurotransmission kurzzeitig (für wenige Sekunden) oder lang anhaltend (bis zu einer Stunde) vermindern.

Im Jahr 2001 wurde entdeckt, dass diese Verminderung der Neurotransmission nicht durch einen konventionellen Mechanismus zustande kommt, bei dem die In-

formationsleitung von der prä- zur postsynaptischen Seite vermittelt wird. Vielmehr sind Endocannabinoide **retrograde Neurotransmitter**, die auf der **postsynaptischen** Seite synthetisiert werden und dann über den synaptischen Spalt zur präsynaptischen Seite gelangen. Dort ist der CB_1-Rezeptor lokalisiert. Nach Bindung der Endocannabinoide an den CB_1-Rezeptor wird dann eine biochemische Reaktion ausgelöst, die schließlich zur Reduktion der Neurotransmitterausschüttung (z. B. GABA oder Glutamat) führt (Abb. 9.17). Auf diese Weise kann das ECS neuronale Systeme »in Schranken« halten und übermäßige Aktivitäten verhindern. Zudem können Endocannabinoide »bei Bedarf« aus membranständigen Arachidonsäurevorläufern synthetisiert werden.

Die Stimulation der Endocannabinoidsynthese wird durch die neuronale Aktivierung der Postsynapse induziert. Danach werden die Endocannabinoide schnell enzymatisch abgebaut, um das Signal zu stoppen. Die Aktivität des ECS besitzt deshalb sowohl eine zeitliche Dynamik – regulierte Synthese der Endocannabinoide und anschließend schneller Abbau – als auch eine räumliche Spezifität – die Synthese findet nur an jenen postsynaptischen Orten statt, wo eine neuronale Aktivität zustande kam.

Endocannabinoide und CB_1-Rezeptoren finden sich in vielen Regionen und Zelltypen des Gehirns. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass das ECS in zahlreiche physiologische Prozesse involviert ist (Stein er u. Lutz 2006b). Mittels pharmakologischer Studien an Ratten und Mäusen und Studien mit Mäusen, denen das CB_1-Rezeptorgen fehlt, konnten diese **physiologischen Funktionen** untersucht werden. Das ECS scheint an der Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichts der so genannten Homöostase, beteiligt zu sein und kann als System der »Stresserho-

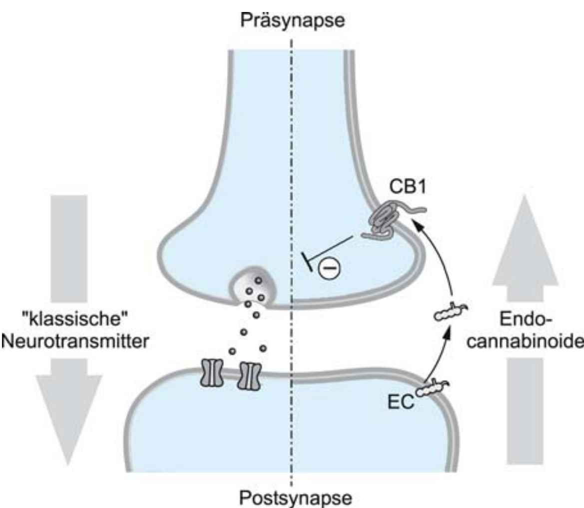


Abb. 9.17. Signalübertragung durch Endocannabinoide am synaptischen Spalt von der Post- zur Präsynapse. *CB1* CB_1-Rezeptor, *EC* Endocannabinoid, – Hemmung der Neurotransmitterausschüttung. (Mod. nach Steiner u. Lutz 2006a)

Tab. 9.10. Physiologische Funktionen des Endocannabinoidsystems

Entspannen	↓ Schmerzen ↓ Körpertemperatur ↓ Stresshormone ↓ Muskelspannung
Ausruhen	↓ motorische Aktivität
Vergessen/Anpassen	↓ Angsterfüllte Erinnerungen ↓ Emotionaler Stress
Schützen	↓ Erregungsleitung im Gehirn ↓ Entzündungen
Nahrungsaufnahme	↑ Appetit ↑ Belohnungsverhalten

↑ Steigerung, ↓ Verringerung

lung« betrachtet werden. Das ECS wird aktiviert und führt seine Funktion im Körper aus, um den Organismus zu entspannen, um ihm Ruhe zu gewähren, um sich an veränderte Umweltbedingungen anzupassen, um ihn zu schützen und um Nahrung aufzunehmen (Tab. 9.10).

9.20 ECS in pathophysiologischen Prozessen

Das ECS hat in einer Reihe pathophysiologischer Prozesse eine Funktion. Hierbei kann einerseits eine Unteraktivität oder eine Überaktivität des ECS beobachtet werden. Während der letzten Jahre wurde eine Vielzahl von pharmakologischen Substanzen entwickelt, die die Aktivität des ECS stimulieren oder inhibieren können (Abb. 9.18). Dies eröffnet die Möglichkeit, je nach Pathophysiologie pharmakologisch zu intervenieren.

Eine **Überaktivität** des ECS im Hypothalamus und in peripheren Organen wie Leber und Fettgewebe wurde bei Fettleibigkeit beschrieben; hier scheint die Behandlung mit CB_1-Rezeptorantagonisten eine erfolgreiche Strategie zu sein (Pagotto et al. 2006).

Ein solcher potenter und spezifischer CB_1-Rezeptorantagonist ist Rimonabant (Abb. 9.18). Es gibt auch CB_1-spezifische Agonisten, z. B. ACEA (Arachidonoyl-2-chlorethylamid). Das ECS kann durch Blockade des Endocannabinoidmembrantransporters (EMT) oder durch Blockade des Anandamid abbauenden Enzyms Fettsäureamidhydrolase (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH) auch **indirekt aktiviert** werden. Dies führt zur Verstärkung des ECS an Orten, an denen es bereits aktiv ist. Mit dieser Strategie werden die psychotropen Nebeneffekte deutlich reduziert – im Gegensatz zur direkten CB_1-Rezeptoraktivierung mittels Agonisten wie THC, wo die psychotropen Wirkungen unerwünschte Nebeneffekte hervorrufen.

Eine **verminderte ECS-Aktivität** könnte bei Angststörungen, Depression oder Epilepsie vorliegen. Hier ist die indirekte Stimulation von CB_1-Rezeptoren mit Inhibi-

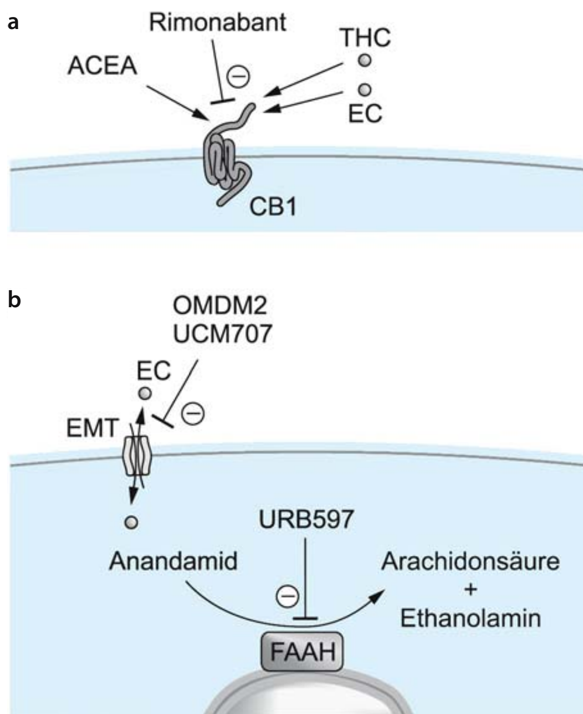


Abb. 9.18. Möglichkeiten der pharmakologischen Interventionen in die Aktivität des Endocannabinoidsystems. **a** Endocannabinoide (*EC*) und Δ^9-Tetrahydrocannabinol (*THC*) aktivieren CB_1 (und CB_2, nicht gezeigt) gleichermaßen; als CB_1-spezifischer Agonist wirkt Arachidonyl-2-chlorethylamid (*ACEA*); Rimonabant stellt einen potenten und spezifischen CB_1-Rezeptorantagonisten dar. **b** Indirekte Aktivierung des ECS kann durch Blockade des Endocannabinoidmembrantransporters (*EMT*) mittels OMDM2 und UCM707 oder durch Blockade des Anandamid abbauenden Enzyms Fettsäureamidhydrolase (*FAAH*) mittels URB597. (Mod. nach Steiner u. Lutz 2006a)

toren des Endocannabinoidabbaus viel versprechend (Mackie 2006; Lutz 2004); jedoch werden weitere Experimente notwendig sein, um diese neuen therapeutischen Konzepte in die klinische Anwendung umsetzen zu können. Aufgrund des derzeitigen Wissensstandes scheint das ECS jedoch ein aussichtsreicher Ansatz bei der Behandlung von zahlreichen ZNS-Erkrankungen zu sein (Grotenhermen 2005; Mackie 2006).

Literatur

Chevaleyre V, Takahashi KA, Castillo PE (2006) Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. Annu Rev Neurosci 29: 37–76
Grotenhermen F (2005) Cannabinoids. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 4: 507–530
Iversen LL (2000) The science of marijuana. Oxford University Press, Oxford
Lutz B (2004) On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. Biochem Pharmacol 68: 1691–1698
Mackie K (2006) Cannabinoid receptors as therapeutic targets. Annu Rev Pharmacol Toxicol 46: 101–122
Nicoll RA, Alger BE (2005) Das Gehirn und sein Marihuana. Spektrum der Wissenschaft Juli 2005: 48–55
Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R (2006) The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. Endocr Rev 27: 73–100
Piomelli D (2003) The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nature Rev Neurosci 4: 73–84
Steiner M, Lutz B (2006a) Physiologie und Pharmakologie des Endocannabinoid-Systems. Schusdziarra V (Hrsg) Das Endocannabinoid-System; UNI-MED, Bremen
Steiner M, Lutz B (2006b) Endocannabinoid-System und zentrales Nervensystem. Schusdziarra V (Hrsg) Das Endocannabinoid-System; UNI-MED, Bremen

10 Tiermodelle für psychische Störungen

Tiermodelle für neurodegenerative Erkrankungen

Michael Sendtner

Tiermodelle für abhängiges Verhalten

Daniel Bachteler und Rainer Spanagel

Tiermodelle für schizophrene Störungen

Ulrich Schmitt

Tiermodelle für depressive Störungen

Barbara Vollmayr und Fritz A. Henn

Tiermodelle für Angststörungen

Alexandra Wigger und Rainer Landgraf

Tiermodelle für neurodegenerative Erkrankungen

Michael Sendtner

10.1 Von Tiermodellen zur Analyse spezifischer zellulärer Funktionen zu Tiermodellen für Erkrankungen des Nervensystems

Neurodegenerative Erkrankungen entstehen durch einen komplexen Ablauf von primären und sekundären pathophysiologischen Prozessen, die von einer ursächlichen zellulären Dysfunktion zum Krankheitsphänotyp führen. In den letzten Jahrzehnten wurden eine Reihe von Gendefekten für neurodegenerative Erkrankungen identifiziert, und die Entschlüsselung des Genoms beim Menschen, der Maus, *Drosophila* und anderer Organismen bildet nun eine breite Basis, die Auswirkungen krankheitsrelevanter Gendefekte bei diesen Modellorganismen zu untersuchen. Bereits im 19. und beginnenden 20. Jahrhundert waren Organismen wie Frosch, Seeigel und Hühnchen als Modellorganismen für grundlegende biologische Probleme wie die Aufklärung von morphogenetischen Prozessen während der Entwicklung oder die Rolle von Chromosomen als Träger der Erbinformation benutzt worden.

Allerdings waren diese Modellorganismen mit großen Problemen behaftet: Das Nervensystem des Seeigels unterscheidet sich stark von dem des Menschen, darüber hinaus lässt sich diese Spezies im Labor schlecht züchten. Der Frosch erscheint für genetische Versuche ungeeignet, da seine Generationszeit mehr als ein Jahr beträgt. So standen seit den 1970-er Jahren Modellorganismen wie *Drosophila* im Mittelpunkt (Shulman et al. 2003). Eine Reihe von Mutanten konnten identifiziert werden, bei denen Störungen der Differenzierung spezifischer Strukturen des Nervensystems, massiver neuronaler Zelltod, Störungen der synaptischen Funktion, aber auch Verhaltensstörungen wie Lerndefekte oder Störungen der Motorik auftraten. Die zugrunde liegenden Gendefekte sind inzwischen weitgehend identifiziert, und der Abschluss der Genomsequenzierungsprojekte für *Drosophila*, Maus und Mensch erlaubt nun den Vergleich der Genstruktur-Phänotyp-Korrelationen bei diesen Modellen.

10.1.1 Mausmodelle

Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* spielte eine große Rolle bei der Identifikation von zellulären Mechanismen wie den Signalwegen für neuronales Überleben. Ein Durchbruch für die biomedizinische Forschung war jedoch die Entdeckung von Mario Capecchi im Jahr 1987, dass durch homologe Rekombination in **embryonalen Stammzellen der Maus** gezielt Gene ausgeschaltet und so Mausmodelle für Erkrankungen des Nervensystems generiert werden können (Thomas u. Capecchi 1987). Damit war es nun möglich, Gendefekte, die als Ursache für neurodegenerative Erkrankungen des Menschen identifiziert wurden, durch homologe Rekombination gezielt im Mausgenom zu induzieren und so Tiermodelle für diese neurodegenerativen Erkrankungen zu schaffen.

Mausmutanten mit gezielt induzierten genetischen Defekten stehen zurzeit im Mittelpunkt der Forschung zur Analyse der Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen. Im Gegensatz zu *Drosophila* und *C. elegans* ist die Anatomie des Nervensystems der Maus zumindest in wesentlichen Elementen der des Menschen ähnlich und vergleichbar. Bei der Maus sind Verhaltenstests und Untersuchungen zur Korrelation von Verhaltensänderungen mit Veränderungen neuronaler Strukturen und Funktion relativ gut möglich, und Mausmutanten können auch für Therapieversuche relativ leicht verwendet werden. So können therapeutische Effekte sowohl in Bezug auf Phänotyp und Verhalten als auch in Hinblick auf neuronale Strukturen und neuronale Aktivität untersucht werden. Dies macht genetisch veränderte Mäuse zu einem bevorzugten Modell der biomedizinischen Forschung auf dem Gebiet der neurodegenerativen Krankheiten.

10.1.2 Gendefekte und spezifische Krankheitssymptome

Inzwischen wurden eine Reihe von Gendefekten bei familiären Formen von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson sowie Motoneuronerkrankungen identifiziert. Die Forschung konzentriert sich nun auf die Frage, wie diese Defekte zu den spezifischen Krankheitssymptomen führen. Überraschenderweise ist noch weitgehend unklar, wie sich mutierte bzw. fehlende Genprodukte wie Präsenilin-1 und -2, Superoxiddismutase (SOD) oder das Survival-motoneuron-Protein (SMN) auf die Funktion des Nervensystems und anderer Organe sowie das Verhalten auswirken, sodass aus der Entdeckung der Gendefekte noch keine Aussage über den Krankheitsmechanismus möglich ist.

Darüber hinaus stellt sich bei vielen monogenetischen neurodegenerativen Erkrankungen die Frage nach der Zelltypspezifität, z. B.: Warum führt eine Mutation im SOD- oder im SMN-Gen, deren Genprodukte praktisch ubiquitär in fast allen Neuronen und auch außerhalb des Nervensystems exprimiert werden, zu einer weitgehend spezifischen Motoneuronerkrankung? Solche Fragen können nun in Mausmodellen getestet werden, die es erlauben, die Kaskade an zellulären Prozessen vom fehlenden bzw. mutierten Genprodukt bis zum spezifischen Krankheitsphänotyp zu untersuchen.

10.2 Tiermodelle für Morbus Alzheimer und andere Demenzerkrankungen

Bei der Alzheimer-Krankheit stehen β-**Amyloid-Plaques** und **Neurofibrillen** (*neurofibrillary tangles*) als typische histopathologische Veränderungen im Mittelpunkt. Wie diese Veränderungen mit den klinischen Symptomen korrelieren, ist noch nicht im Detail geklärt. Auch die Frage, wie beide histopathologische Veränderungen miteinander in Beziehung stehen, konnte durch Untersuchungen an Patienten bisher nicht aufgeklärt werden. Im Verlauf der Erkrankung treten relativ früh Gedächtnisstörungen auf; im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zunehmend zum Abbau anderer kognitiver Fähigkeiten wie Urteilskraft, Sprache und Orientierung. Zumindest einige Parameter des Gedächtnisses, räumliches Lernen und Parameter des Verhaltens wie z. B. Ängstlichkeit können auch bei Mausmodellen gut untersucht werden, sodass diese Untersuchungen zu den zentralen Themen der Forschung auf diesem Gebiet zählen.

Amyloid-Plaques setzen sich aus Ablagerungen von β-Amyloid zusammen, das durch spezifischen proteolytischen Abbau des Amyloidvorläuferproteins **APP** (*amyloid precursor protein*) entsteht. Eine zentrale Rolle spielt dabei die γ-Sekretase, ein Enzym, für dessen Aktivität mindestens vier Komponenten nötig sind (Edbauer et al. 2003):

- Präsenilin,
- Nicastrin,
- APH-1 und
- PEN-2.

Neurofibrillen sind in Zellkörpern und Dendriten lokalisiert und bestehen hauptsächlich aus gepaarten helikalen Filamenten, deren Hauptbestandteil die hyperphosphorylierte Form des Mikrotubulibindungsproteins **Tau** darstellt (Goedert et al. 2001). Solche Neurofibrillen werden auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen gefunden, darunter Morbus Pick, progressive supranukleäre Blickparese (PSP), kortikobasale Degeneration (CBD) und frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus (FTDP-17).

Nur eine Minderheit von weniger als 10% der Alzheimer-Erkrankungen wird autosomal-dominant vererbt. Diese Formen haben durch die Aufklärung der zugrunde liegenden Gendefekte die Basis für die Analyse der Pathophysiologie dieser Erkrankung gelegt (Gotz et al. 1994, 2004). Die entdeckten Mutationen liegen in den Genen von APP, Präsenilin-1- und -2. So konnten eine Reihe von Tiermodellen für M. Alzheimer generiert werden, die nicht nur bedeutende Einblicke in die Krankheitsentstehung erlauben, sondern auch als Tiermodelle neue Möglichkeiten zur Therapieentwicklung eröffnen.

10.2.1 Mausmutanten

APP-Mausmutanten

Im Jahr 1995 wurde eine transgene Maus beschrieben, bei der V717F-mutiertes APP unter dem PDGF-Promotor (PDGF: *platelet-derived growth factor*, thrombozytärer Wachstumsfaktor) massiv überexprimiert wurde (Games et al. 1995). Diese Mausmutante zeigte eine Reihe von histopathologischen Veränderungen, v. a. deutliche Amyloid-Plaques. Ähnlich wie beim menschlichen Krankheitsbild waren diese Ablagerungen zuerst im Hippokampus nachweisbar, später im Kortex. Allerdings korrelierten diese histopathologischen Veränderungen nur schwach mit Verhaltensänderungen wie z. B. im klassischen Morris-Water-Maze-Test, mit dem räumliches Lernen und Gedächtnis getestet werden kann. Erst mit neuen Testverfahren konnte gezeigt werden, dass diese Tiere Lerndefekte entwickelten.

Auch bei einer zweiten Mausmutante, bei der mutiertes APP unter einem Prionpromotor überexprimiert wurde, traten Verhaltensänderungen erst relativ spät auf, obwohl massive histopathologische Veränderungen schon relativ früh zu finden waren.

Interessanterweise stand bei diesen Tiermodellen der Verlust an Nervenzellen im Hintergrund. Bei den Mausmutanten wurde kein wesentlicher Verlust an hippokampalen und kortikalen Neuronen beobachtet. Ein signifikanter Verlust (14% Reduktion an hippokampalen Pyramidenzellen) war nur bei einer weiteren APP-transgenen Mausmutante nachweisbar, bei der mutiertes APP (APP23) unter dem Thy1.2-Promotor massiv in hippokampalen und kortikalen Pyramidenzellen überexprimiert wurde (Sturchler-Pierrat et al. 1997).

Bei Patienten mit M. Alzheimer wird fast immer eine massive Degeneration cholinerger Nervenfasern im Hippokampus und im Kortex beobachtet, die von cholinergen Neuronen aus den septalen Kernen sowie dem Nucleus basalis Meynert stammen. Die Zahl dieser cholinergen Nervenzellen war in den APP23-transgenen Mäusen nicht verändert. Auch die Cholinacetyltransferaseaktivität im Kortex war nur geringfügig reduziert. Als einziger pathologischer Befund zeigte sich eine Längenreduktion der Nervenfasern dieser cholinergen Neurone. Diese Befunde legen nahe, dass die Überexpression einer mutierten Form von APP nicht ausreicht, um alle Symptome und pathologischen Charakteristika der Erkrankung bei der Maus zu induzieren.

Rolle von Tau

In den Plaques dieser Mäuse war aber auch hyperphosphoryliertes Tau nachweisbar, sodass sich die Frage nach der spezifischen Rolle dieses Proteins für den Krankheitsprozess und den Zusammenhang zwischen Plaques und Neurofibrillen akut neu stellte. Während Amyloidablagerungen beim Patienten relativ früh im Neokortex und im

Hippokampus, dann in Striatum und basalem Vorderhirn und erst sehr spät in Hirnstamm und Kleinhirn auftreten, sind die Fibrillen zunächst im entorhinalen System, im limbischen System und erst relativ spät im Neokortex zu finden.

Die Beobachtung, dass bei weiteren Demenzerkrankungen wie der progressiven supranukleären Lähmung und bei FTDP-17 neurofibrilläre Veränderungen – bei der letzteren aufgrund von Mutationen im Tau-Gen – zu finden sind, aber keine Amyloid-Plaques, stellte sich die Frage, wie die beiden histopathologischen Veränderungen zusammenhängen und welche tatsächlich mit den Krankheitssymptomen korreliert.

Tau-Mausmutanten

Die ersten Tau-transgenen Mäuse wurden 1995 beschrieben (Gotz et al. 1995). Bei diesen und anderen Tau-transgenen Mäusen zeigten sich typische Veränderungen wie somatodendritische Neurofibrillen mit hyperphosphoryliertem Tau, aber auch axonale Sphäroide, die für andere neurodegenerative Erkrankungen, v. a. Motoneuronerkrankungen, charakteristisch sind. Diese Veränderungen erschienen umso überraschender, als bei diesen Mäusen nur die nichtmutierte Form von Tau überexprimiert wurde. Wenn bei Mäusen mutierte Formen von Tau überexprimiert wurden, die bei Patienten mit FTDP-17 identifiziert worden waren, traten die Veränderungen wesentlich früher und stärker in Erscheinung. Allerdings standen auch hier motorische Veränderungen mit ähnlichen Symptomen wie bei Motoneuronerkrankungen im Vordergrund.

Aus diesem Grund wurde die P301S-mutierte Form von Tau unter dem Thy1.2-Promotor überexprimiert, der zu einer starken Expression in kortikalen und hippokampalen Pyramidenzellen führt. Bei diesen Mäusen fand sich massiver apoptotischer Zellverlust, v. a. in der somatosensorischen Hirnrinde, in der die mutierte Form von Tau in Pyramidenzellen exprimiert wurde (Allen et al. 2002). Neurofibrilläre Veränderungen traten jedoch besonders stark in der Amygdalaregion auf. Dies korrelierte mit Gedächtnisstörungen für olfaktorische Stimuli und Geschmacksreize. Allerdings waren andere Formen des Gedächtnisses nur gering betroffen, sodass auch bei diesem Tiermodell keine direkte Korrelation zwischen dem histopathologischen Befund und allen charakteristischen Symptomen der Alzheimer-Krankheit abgeleitet werden konnte. Aus diesem Grund wurde verstärkt untersucht, wie neurofibrilläre Veränderungen und Amyloid-Plaques in Zusammenhang stehen und wie beide Veränderungen bei der Entstehung der typischen Gedächtnisstörungen und kognitiven Defekte bei der Alzheimer-Krankheit zusammenspielen.

Aβ42-Peptide

Aβ42-Peptide sind für viele Typen von Nervenzellen neurotoxisch, sowohl in Zellkultur als auch nach Injektion ins Gehirn. Aus diesem Grund wurde untersucht, wie das Vorhandensein mutierter Formen von Tau die Toxizität von Aβ42 in transgenen Mäusen beeinflusst. Die beobachteten Unterschiede waren dramatisch: Innerhalb von wenigen Wochen nach der Injektion traten bei P301L-transgenen Mäusen massive Neurofibrillenveränderungen auf. Ähnliche Veränderungen wurden beobachtet, wenn Mäuse mit mutiertem APP-Gen mit P301L-Tau-transgenen Mäusen verpaart wurden. Allerdings waren solche Veränderungen bei Mäusen ohne mutiertes Tau nur sehr gering ausgeprägt. Da Mutationen im Tau-Gen bei Alzheimer-Patienten nicht gehäuft zu beobachten sind, stellt sich die Frage, inwieweit diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind.

Präsenilin-Mausmutanten

Entscheidend für die Entstehung von Amyloidablagerungen ist die proteolytische Spaltung des APP-Vorläuferproteins durch die γ-Sekretase. Präsenilin ist eine Komponente dieses Komplexes, und Mutationen in den Genen für Präsenilin-1 und -2 sind mit familiären Formen der Erkrankung korreliert. Mausmutanten, bei denen das Gen für Präsenilin-1 durch homologe Rekombination ausgeschaltet wurde, zeigten bereits in der frühen Entwicklung einen letalen Phänotyp aufgrund massiver Veränderungen in Skelett und Nervensystem. Dieser Phänotyp war wesentlich abgemildert, wenn eine mutierte Form von Präsenilin-1 (A246E) exprimiert wurde (Qian et al. 1998). Wie erwartet, waren bei dieser Mausmutante die Mengen an amyloidogenem Aβ erhöht, während Zellkulturen von Neuronen aus den Präsenilin-1-defizienten Mausembryonen aufgrund einer gestörten γ-Sekretase-Aktivität einen deutlichen Defekt bei der Generierung von Aβ zeigten.

Mäuse mit Inaktivierung des Präsenilin-2-Gens zeigten nur geringfügige Veränderungen, und diese waren hauptsächlich in der Lunge zu finden (Herreman et al. 1999). Allerdings konnte mit diesen Mäusen gezeigt werden, dass das Fehlen von Präsenilin-2 den Phänotyp, der durch eine Geninaktivierung von Präsenilin-1 induziert wird, noch deutlich verstärkt.

10.2.2 Kreuzungsexperimente

Durch die Verfügbarkeit dieser verschiedenen Mausmutanten, bei denen jeweils ein einzelner Aspekt zellulärer oder genetischer Grundlagen der Alzheimer-Krankheit untersucht werden kann, kann nun das Zusammenwirken dieser verschiedenen Gene sowie der Funktion der entsprechenden Genprodukte analysiert werden. So führt die Verkreuzung von Mäusen mit einer Präsenilinmutation (M146L) mit APP-transgenen Tieren zu einer verstärkten Bildung von Amyloid-Plaques, die mit sehr frühen Verhaltensänderungen in Tests für Angstverhalten

assoziiert sind (Holcomb et al. 1998). Auch wenn das Zusammentreffen solcher Gendefekte bei Alzheimer-Patienten bisher nicht nachgewiesen wurde, ist dies ein wichtiger Ansatz, das Zusammenspiel verschiedener zellulärer Mechanismen und Signalwege bei der Entstehung zu untersuchen und so Modelle für die Krankheitsentstehung bei der großen Mehrzahl von Patienten zu entwickeln, bei denen kein familiärer Erbgang und keine monogenetische Krankheitsursache nachweisbar ist.

Auch die Rolle von Genen, bei denen zwar kein direkter Einfluss auf die Krankheitsentstehung, wohl aber eine Rolle als Risikofaktor nachgewiesen wurde, kann durch Verkreuzungsexperimente näher untersucht und charakterisiert werden. Die Gendosis für Apolipoprotein E4 (**ApoE4**), das für die Isoform eines Lipidtransportproteins kodiert, korreliert mit einem höheren Risiko und einem früheren Krankheitsbeginn bei M. Alzheimer. Mit Mausmutanten konnte nachgewiesen werden, dass ApoE tatsächlich bei der Plaque-Entstehung eine Rolle spielt. Wenn transgene Mäuse mit mutiertem APP mit ApoE-defizienten Mäusen verkreuzt wurden, ist die Zahl der Amyloid-Plaques reduziert. Sobald jedoch humanes ApoE4 bei solchen Mäusen zusätzlich exprimiert wird, ist die Zahl der Amyloid-Plaques wieder deutlich erhöht. Vor allem die Zahl fibrillärer Aβ-Ablagerungen war bei ApoE4-transgenen Mäusen um ein Vielfaches erhöht; bei diesen Mäusen war auch eine deutliche Dystrophie der Neuriten nachweisbar (Holtzman et al. 2000). Auch Tau war bei ApoE4-überexprimierenden Neuronen hyperphosphoryliert, ein weiterer Hinweis, dass die zellulären Prozesse, die über Amyloidablagerungen und neurofibrilläre Veränderungen zur Degeneration von Nervenzellfortsätzen führen, verknüpft sind. Dies ist eine wichtige Beobachtung, da die Degeneration der Neuriten auch die Degeneration von Synapsen impliziert, die gerade im menschlichen Krankheitsbild sehr ausgeprägt ist und möglicherweise besser mit den Krankheitssymptomen korreliert als der neuronale Zelltod.

10.3 Tiermodelle für andere neurodegenerative Erkrankungen aufgrund toxischer Proteinablagerungen

10.3.1 Toxische Proteinablagerungen

Toxische Proteinablagerungen wie extrazelluläre Amyloid-Plaques und intrazelluläre Fibrillen finden sich nicht nur bei M. Alzheimer, sondern bei einer Vielzahl anderer neurodegenerativer Erkrankungen. Dazu zählen

- die Lewy-Körper bei Morbus Parkinson,
- Proteinaggregate bei Prionerkrankungen,
- Bunina-Körper bei familiärer amyotropher Lateralsklerose (ALS) und v.a.
- nukleäre und zytoplasmatische Proteinaggregate bei Polyglutaminerkrankungen.

Gerade zur Gruppe der **Polyglutaminerkrankungen** gehören eine Reihe verschiedener Erkrankungen wie z. B.

- die Kennedy-Erkrankung (spinobulbäre Muskelatrophie oder SBMA, eine Mutation im Androgenrezeptorgen auf dem X-Chromosom),
- eine spezifische Form familiärer Motoneuronerkrankungen, die dentatorubropallidoluysianische Atrophie (DRPLA, eine Mutation im Atrophingen auf Chromosom 12),
- Morbus Huntington und
- verschiedene Formen hereditärer Kleinhirndegeneration.

Bei vielen dieser Erkrankungen wie z. B. bei M. Kennedy oder M. Huntington, bei denen die Krankheitsursache in einer Polyglutaminexpansion im N-terminalen Bereich des Androgenrezeptors bzw. des Huntingtin-Proteins liegt, wird das veränderte Protein in vielen Organen und Zelltypen exprimiert. Warum die SBMA sich aber weitgehend als eine neurodegenerative Erkrankung und darüber hinaus als eine relativ spezifische Motoneuronerkrankung manifestiert, ist bisher noch weitgehend unbekannt.

Gerade zur Aufklärung dieser Frage können Mausmodelle wesentlich beitragen, da bei ihnen der Gendefekt ebenfalls in allen Zelltypen induziert ist und die Vulnerabilität spezifischer Nervenzellpopulationen im Vergleich zu anderen histopathologisch, durch vergleichende Genexpressionsanalysen, untersucht werden kann.

Gemeinsam ist allen diesen Erkrankungen, dass die veränderten Proteine Störungen der Faltung aufweisen und dass die fehlgefalteten Proteine nicht nach Ubiquitinierung über das Proteasomsystem abgebaut werden können und so **zelluläre Aggregate** bilden. Ob diese Aggregate ursächlich für die Neurodegeneration sind oder aber eine zelluläre Reaktion auf die missgefalteten Proteine, ist derzeit noch intensives Forschungsthema. Für die zweite Hypothese spricht, dass mutierte Proteine durch spezifische retrograde Transportprozesse über Mikrotubuli in Aggregate eingebaut werden können (so genannte Aggresome) (Kopito 2000) und dass Signaltransduktionswege wie die Aktivierung von MEKK1 (MEK-Kinase 1 oder MAPK-Kinase/ERK-Kinase; MAPK: mitogenaktivierte Proteinkinase, ERK: extrazellulär regulierte Kinase) und Kortikoiden die Bildung von Einschlusskörpern regulieren können (Meriin et al. 2002).

Neben dieser toxischen Funktion mutierter Proteine stellt sich die Frage, ob durch die Mutation z. B. von Huntingtin eine wichtige zelluläre Funktion verloren geht, die zum spezifischen Krankheitsphänotyp beiträgt (Cattaneo et al. 2001).

Huntingtin

Huntingtin wird in vielen Geweben exprimiert; das Protein ist v. a. im Zytoplasma lokalisiert, mit Vesikelmembranen assoziiert, und es interagiert mit Clathrin. So wurde eine Funktion beim Vesikeltransport und bei der Funktion von Synapsen vorgeschlagen. Durch spezifische Geninaktivierung bei Mäusen wurde gezeigt, dass das Fehlen von Huntingtin bereits embryonal letal ist. Bei diesen Mäusen wurde eine stark erhöhte Apoptose gefunden, sodass eine zusätzliche Rolle bei der Regulation von zellulärem Überleben postuliert wurde. Konditionale Inaktivierung von Huntingtin in Gehirn und Hoden ab dem fünften postnatalen Tag führt zur Neurodegeneration und gestörter Spermatogenese. Diese Phänotypen ließen Rückschlüsse auf die Funktion von natürlichem Huntingtin zu, aber aufgrund des Abweichens der Phänotypen vom menschlichen Krankheitsbild musste angenommen werden, dass die spezifische Neurodegeneration von Nervenzellen im Striatum auf einer *gain of function*, einer neuen toxischen Funktion, begründet ist.

Dies wurde durch die Etablierung einer Reihe von transgenen Tiermodellen untersucht (Sipione u. Cattaneo 2001), bei denen verschiedene Konstrukte für den polyglutaminexpandierten N-Terminus des Huntingtin-Proteins in Mäusen transgen überexprimiert wurden. Wenn nur der N-Terminus des Huntingtin-Proteins unter verschiedenen neuronalen Promotoren (Prionproteinpromotor oder neuronspezifischer Enolasepromotor) überexprimiert wurde, führte dies zu Gehirnatrophie, Tremor, motorischen Störungen und Gewichtsverlust. Ähnliche Symptome fand man bei Mäusen, bei denen ein N-terminales Fragment für Huntingtin unter einem starken ubiquitäten Promotor wie den CMV-Promotor (CMV: Cytomegalovirus) überexprimiert wurden.

Auf jeden Fall gingen die beobachteten Symptome über die charakteristische Symptomatik bei Patienten hinaus. So wurde durch Knock-in-Strategien das endogene Huntingtin-Gen mutiert. Bei den mutierten Mauslinien zeigten sich zwar neurologische Symptome, die für die menschliche Erkrankung typischen choreatischen motorischen Störungen standen jedoch eher im Hintergrund. So sind diese Mäuse keine Phänokopien des menschlichen Krankheitsbildes. Allerdings konnte mit diesen Tiermodellen gezeigt werden, dass das Auftreten von Proteinaggregaten durchaus mit der Degeneration von Nervenzellen korreliert. Solche Proteinaggregate wurden sowohl im Zellkern als auch im Zytoplasma gefunden, z.T. auch in neuronalen Fortsätzen.

Bei einigen der Mausmutanten traten diese Aggregate relativ früh vor dem Beginn von Krankheitssymptomen auf. Daraus wurde gefolgert, dass die Aggregate direkte Ursache für die Neurodegeneration sein könnten. Für diese Hypothese spricht, dass bei einem Mausmodell die Bildung von Aggregaten in neuronalen Zellfortsätzen mit der axonalen Degeneration korreliert (Li et al. 2001). Ob jedoch Aggregate im Zellkern und im Zellkörper von Nervenzellen ursächlich für die Neurodegeneration sind, ist auch heute noch Gegenstand heftiger Debatte.

Ataxin 1

In einem Tiermodell für die **spinozerebelläre Ataxie Typ 1** (SCA1), die durch eine Polyglutaminexpansion im Ataxin-1-Genprodukt verursacht wird, findet man nukleäre Aggregate in Purkinje-Zellen. Diese Purkinje-Zellen zeigen eine Atrophie des Dendritenbaums, ähnlich wie beim menschlichen Krankheitsbild. An diesen Mäusen wurde untersucht, ob die Bildung nukleärer Aggregate mit der Pathologie der Purkinje-Zellen und dem Krankheitsphänotyp korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass eine Mutation in der E6-AP Ubiquitinligase zwar die Bildung von nukleären Proteinaggregaten reduziert, aber den Krankheitsverlauf bei diesem Tiermodell für die SCA1 beschleunigt (Cummings et al. 1999). Daraus wurde gefolgert, dass große nukleäre Aggregate nicht für den neuronalen Zelltod verantwortlich sind. Jedoch schließen solche Befunde nicht aus, dass der Stoffwechsel anderer Signalproteine bei dieser Mausmutante gestört ist, sodass das schwerere Krankheitsbild nicht durch die Verstärkung der Toxizität von mutiertem Ataxin-1 zustande kommt, sondern durch eine auf anderen Signalwegen beruhenden, erhöhten Sensitivität der Zelle für eine solche Toxizität.

Allerdings gibt es auch weitere Hinweise aus Tiermodellen, dass nukleäre Aggregatbildung nicht mit dem Ausmaß der Neurodegeneration korreliert. Mäuse, die eine glutaminexpandierte Form von Ataxin-1 transgen überexprimierten, entwickelten eine ähnliche Symptomatik bei Purkinje-Zellen, unabhängig davon, ob die Selbstassoziationsdomäne von Ataxin-1 mitexprimiert wurde, die für die Aggregatbildung maßgeblich mit verantwortlich ist, oder nicht (Klement et al. 1998). Dieser Befund blieb nicht ohne Widerspruch: Perutz (1999) gab zu bedenken, dass die Deletion der Selbstassoziationsdomäne selbst zu abnormaler Proteinfaltung und so zum Krankheitsphänotyp führen könnte. Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Aggregatbildung dazu führen kann, dass funktionelles Huntingtin ohne Polyglutaminexpansion in solche Komplexe mit pathologisch gefaltetem Protein eingebunden werden kann und so für seine natürliche Funktion nicht mehr zur Verfügung steht (Cattaneo et al. 2001). In dieses Modell passen auch alle neueren Daten zu veränderter transkriptioneller Aktivität und anderen zellulären Fehlregulationen in Neuronen mit polygutaminexpandierten Neuronen.

10.3.2 Zelltypspezifität

Eine wichtige Frage im Zusammenhang mit dieser Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen bleibt allerdings offen: die Frage nach der Zelltypspezifität. Hunting-

tin wird in vielen Organen und Zelltypen exprimiert. Bei M. Huntington sind jedoch v. a. die Neurone in Nucleus caudatus und Putamen betroffen. Ursprüngliche Hypothesen, die dies durch Interaktion des Proteins mit anderen Bindungspartnern, die nur in diesen Hirnbereichen exprimiert werden, erklärten, haben sich bisher experimentell nicht bestätigt.

Die Möglichkeit, dass striatale Neurone besonders gegenüber proapoptotischen Stimuli empfindlich sind, lässt sich bisher in Tiermodellen auch nicht belegen, da andere klassische Stimuli wie die Ausschaltung neurotropher Faktoren durch Zelltodrezeptoren wie Fas oder p75NTR-Rezeptoren vermittelte Stimuli keine grundsätzlich erhöhte Vulnerabilität der striatalen Neurone belegen. Auch die Möglichkeit, dass es durch die Reduktion von natürlichem Huntingtin oder durch eine toxische Funktion des missgefalteten Proteins zu Störungen der Transkription von Genen kommt, die für die Funktion und das Überleben striataler Neurone von besonderer Relevanz sind, muss erst durch geeignete Experimente belegt werden. Tiermodelle werden bei dieser Forschung eine zentrale Rolle spielen, da sie vergleichende Untersuchungen in schwer betroffenen Regionen und solchen geringerer Pathologie – im Fall von Modellen für M. Huntington z. B. Kleinhirn, Hirnstamm oder Rückenmark – zulassen.

10.4 Tiermodelle für Motoneuronerkrankungen

Spinale Motoneurone spielen in der klinisch orientierten Grundlagenforschung eine besondere Rolle. Anatomische und funktionelle Parameter spinaler Motoneurone bei Maus und Mensch sind sehr ähnlich, und auch bei niedereren Wirbeltieren wie Hühnchen, Frosch und Fisch sind diese Nervenzellen für wissenschaftliche Untersuchungen gut zugänglich. So wurde der physiologische Nervenzelltod während der Entwicklung zuerst bei Motoneuronen im Rückenmark des Hühnchens und beim Frosch entdeckt. Diese Neurone erscheinen jedoch auch für viele neurodegenerative Erkrankungen als paradigmatisch. Sie haben relativ lange Axone, und Motoneuronerkrankungen können sich entweder an der neuromuskulären Synapse, dem Axon oder dem Zellkörper manifestieren. Die Untersuchung solcher »Dying-back-Mechanismen« ist gerade bei spinalen Motoneuronen und bei Tiermodellen für Motoneuronerkrankungen sehr gut möglich.

In der Klinik werden verschiedene **Typen von Motoneuronerkrankungen** dadurch unterschieden, ob zusätzlich zu den spinalen bzw. bulbären Motoneuronen auch die zentralen Motoneurone des Motorkortex mit betroffen sind. Darüber hinaus wird unterschieden, ob bei der Motoneuronerkrankung primär oder ausschließlich das Axon oder der Zellkörper betroffen sind – eine nach wie vor aktuelle Differenzierung von motorischen Neuropathien und Motoneuronerkrankungen. Diese Differenzierungskriterien haben sich zwar in der klinischen Praxis bewährt, durch die Aufklärung von zugrunde liegenden genetischen Defekten und die Generierung von Tiermodellen verwischen sich jedoch die Grenzen.

10.4.1 Spinale Muskelatrophie

Die **spinale Muskelatrophie** ist als eine Form von Motoneuronerkrankung definiert, bei der nur die spinalen und bulbären Motoneurone, nicht jedoch die zentralen Motoneurone betroffen sind. Im Gegensatz dazu degenerieren bei **ALS** (▶ 10.4.4) sowohl die kortikospinalen als auch die bulbären bzw. spinalen Motoneurone. Bislang wurden die Gendefekte für mindestens drei Formen von spinaler Muskelatrophie aufgeklärt. Die häufigsten Formen spinaler Muskelatrophie werden autosomal-rezessiv vererbt.

Gendefekt bei spinaler Muskelatrophie

Der zugrunde liegende Gendefekt bei der spinalen Muskelatrophie wurde 1995 erstmals beschrieben. Es handelt sich um Deletion bzw. Mutation im Survival-motoneuron-Gen (SMN) das in zweifacher Form auf dem menschlichen Chromosom 5 lokalisiert ist: SMN1 und -2. Die Krankheit tritt auf, wenn die telomere Kopie homozygot deletiert bzw. mutiert ist. In der Regel sind jedoch mindestens zwei Kopien des zentromeren SMN2-Gens erhalten, von denen in geringem Umfang ein funktionelles Genprodukt synthetisiert werden kann (Frugier et al. 2002). Im Gegensatz dazu findet sich bei der Maus nur ein SMN-Gen. Die klassische Inaktivierung des SMN-Gens der Maus ist bereits in der frühen Embryonalentwicklung vor Erreichung des Blastozystenstadiums letal. Dies weist auf eine zentrale zellbiologische Rolle des SMN-Proteins hin, die weit über eine spezifische Wirkung bei Motoneuronen hinausgeht.

Funktion von SMN bei spinaler Muskelatrophie

SMN wird in praktisch allen Zelltypen exprimiert und ist zentraler Bestandteil eines Komplexes für die Assemblierung von kleinen, nukleären (*small nuclear*) Ribonukleoprotein-U-Komplexen (snRNP). Der Ausfall einer solchen Funktion erscheint mit zellulärem Überleben unvereinbar. Dem entspricht auch der Phänotyp von SMN-defizienten Mäusen (Jablonka u. Sendtner 2003). Daraus wurde geschlossen, dass die geringen Mengen von funktionellem SMN-Protein, die vom SMN2-Gen beim Menschen synthetisiert werden können, für die Funktion vieler Zellen ausreichen und dass die Degeneration von Motoneuronen auf einer spezifischen Vulnerabilität dieser Zellen beruht. Das SMN-Protein ist in Motoneuronen nicht nur im Zellkern und im Zytoplasma des Zellkörpers lokali-

siert, sondern auch in den Axonen und v. a. in Axonterminalen. Es ist in diesen Strukturen an ein weiteres RNA-Bindungsprotein – heterogenes, nukleäres Ribonukleoprotein-R (hnRNP) gebunden, das spezifisch mit mRNA, wie z. B. der β-Aktin-mRNA, interagieren kann (Box: SMN-Gen und spinale Muskelatrophie).

Box

SMN-Gen und spinale Muskelatrophie
Um die mögliche Rolle des SMN2-Gens für den spezifischen Phänotyp der spinalen Muskelatrophie zu untersuchen, wurden Mäuse generiert, bei denen das SMN2-Gen des Menschen in verschiedener Kopienzahl exprimiert wurde. Diese Mäuse wurden mit SMN1-defizienten Tieren verkreuzt, so dass nur humanes SMN2-Genprodukt auf einen Maus-*smn*-Knock-out-Hintergrund exprimiert wurde. So konnte gezeigt werden, dass das SMN2-Gen tatsächlich den Gendefekt bei SMN-defizienten Mäusen partiell retten kann. SMN2tg-/*smn*$^{-/-}$-Mäuse entwickelten sich bis zur Geburt normal, und abhängig von der Kopienzahl zeigte sich ein postnataler Phänotyp, der weitgehend dem menschlichen Krankheitsbild entspricht (Jablonka u. Sendtner 2003). So sterben Mäuse mit einer geringen *smn2*-Kopienzahl innerhalb von wenigen Tagen nach der Geburt, während Mäuse mit einer hohen *smn2*-Kopienzahl phänotypisch unauffällig bleiben und normales Alter erreichen.
Bei solchen Mäusen zeigte sich eine komplette Denervation der Skelettmuskulatur einschließlich der Atemmuskulatur, die letztendlich für die Letalität verantwortlich war. Überraschenderweise finden sich bei isolierten Motoneuronen aus diesen Mausmodellen keine erhöhten Zelltodraten, weder in Anwesenheit noch in Abwesenheit neurotropher Faktoren. Allerdings ist das Axonwachstum dieser Motoneurone deutlich reduziert, und es zeigt sich eine spezifische Reduktion des Gehalts an β-Aktin in den Wachstumskegeln (Rossoll et al. 2003). Dies korreliert mit einer deutlichen Reduktion der Größe dieser Strukturen bei Motoneuronen in Zellkultur. Ein Komplex, der SMN und hnRNP-R beinhaltet, kann **β-Aktin-mRNA** binden, sodass die Krankheit möglicherweise dadurch verursacht ist, dass bei der spinalen Muskelatrophie nicht genügend β-Aktin-mRNA in Axonen transportiert und in den Terminalen translatiert werden kann.

10.4.2 Spinale Muskelatrophie mit Atemnot Typ 1

Auch bei einer weiteren Form der spinalen Muskelatrophie wurde eine **Störung des mRNA-Metabolismus** als Ursache der Krankheit gefunden. Bei der spinalen Muskelatrophie mit Atemnot (*spinal muscular atrophy with respiratory distress*, SMARD1) liegt eine Mutation im IGHMBP2-Gen zugrunde, das für ein Protein kodiert, das zuvor als DNA-RNA-Helikase identifiziert und charakterisiert wurde. Interessanterweise wurde kürzlich eine Mutation in einem verwandten Protein bei einer Form der ALS (ALS4) gefunden (Chen et al. 2004). Es ist anzunehmen, dass der Pathomechanismus für SMARD1 und ALS4 sehr ähnlich ist. Bei Mäusen fand sich eine spontane Mutante mit Mutation im IGHMBP2-Gen, die als Tiermodell für SMARD1 weiter charakterisiert wurde. Bei diesem Tiermodell zeigt sich ein ausgeprägter Verlust von spinalen Motoneuronen, allerdings ohne Zeichen einer vorangehenden axonalen Degeneration.

Ob es bei dieser Mausmutante auch zu einer Degeneration kortikospinaler Motoneurone kommt, ist schwer zu untersuchen. Der Kortikospinaltrakt hat bei Mäusen eine wesentlich geringere funktionelle Bedeutung als beim Menschen, und andere Neuronengruppen, z. B. im Nucleus ruber, die für die Koordination beim Menschen nur eine untergeordnete Rolle spielen, sind beim Mausmodell für die Koordination der Motorik wesentlich wichtiger.

Auch bei Kindern tritt die Degeneration des Kortikospinaltrakts vor dem ersten Lebensjahr funktionell kaum in Erscheinung. So ist es durchaus möglich, dass es auch bei schweren Formen spinaler Muskelatrophie zur Degeneration kortikospinaler Motoneurone kommt, ohne dass dies für das Krankheitsbild von Bedeutung ist.

10.4.3 Spinobulbäre Muskelatrophie, Typ »Kennedy«

Eine Sonderform der spinalen Muskelatrophie ist die Kennedy-Krankheit (spinobulbäre Muskelatrophie, SBMA). Sie wird durch eine Polyglutaminexpansion im N-terminalen Bereich des Androgenrezeptors verursacht. Die natürliche Funktion des Androgenrezeptors scheint nur wenig beeinträchtigt. Die Fertilität betroffener Männer ist, wenn überhaupt, nur geringfügig gestört, und das Krankheitsbild unterscheidet sich wesentlich von anderen Störungen, die durch das Fehlen eines funktionellen Androgenrezeptors verursacht werden. Nach Steroidbindung wird der Androgenrezeptor in den Zellkern transloziert.

Mausmodelle für die SBMA (Katsuno et al. 2003) haben ergeben, dass die Translokation in den Zellkern auch für die Degeneration von Motoneuronen verantwortlich ist. So führt die Polyglutaminexpansion im N-Terminus des Androgenrezeptors zu einer zusätzlichen toxischen Funktion. Aufgrund dieser Beobachtung wurde vorgeschlagen, dass eine Behandlung mit **Antiandrogenen** die Translokation des polyglutaminexpandierten Androgenrezeptors in den Zellkern verhindern kann und so das

10

Fortschreiten der Krankheit positiv beeinflusst werden könnte. Tatsächlich hat sich diese Hypothese in ersten klinischen Studien bestätigt. So konnten in diesem Beispiel nach der Aufklärung des zugrunde liegenden Gendefekts über Untersuchungen an Tiermodellen therapeutische Strategien entwickelt werden, die inzwischen ihren Weg in die Klinik gefunden haben.

10.4.4 Amyotrophe Lateralsklerose

Bei **ALS** degenerieren im Gegensatz zur spinalen Muskelatrophie (▶ 10.4.1) sowohl die kortikospinalen als auch die bulbären bzw. spinalen Motoneurone. Für drei Formen von familiärer ALS wurden mittelweile die Gendefekte aufgeklärt. Nur bei ca. 10% der Patienten mit ALS findet sich ein Hinweis auf eine familiäre Erkrankung.

Gendefekte bei ALS

Die molekularen Ursachen der ALS sind nach wie vor im Einzelnen nicht geklärt. Nur ca. 10% der Erkrankungsfälle erscheinen familiär gehäuft. Allerdings sind für mindestens drei familiäre Verlaufsformen die zugrunde liegenden Gendefekte identifiziert worden:

- Bei einer autosomal-dominanten Form liegt die Ursache der Genmutationen im SOD1-Gen. Eine Reihe dieser Mutationen führt zu Fehlfaltungen des Proteins und zu Aggregaten.
- Für eine zweite autosomal-rezessive Form wurden Mutationen im Gen für **Alsin** identifiziert, einem GTPase-Protein mit Ähnlichkeiten zu Guaninnukleotid-Austauschfaktoren für Ran und Rho.
- Bei einer weiteren Form der familiären ALS (ALS4) liegen Mutationen im Gen für **Senataxin** zugrunde, einem Protein mit starken Homologien zu IGHMBP2, das bei SMARD1 mutiert ist.

Zusätzlich zu diesen Mutationen wurden bei Patienten mit sporadischer ALS Neumutationen in funktionell wichtigen Genen wie z. B. dem Gen für **Dynein** gefunden. Dieser Befund ist wichtig, da inzwischen eine Reihe von Tiermodellen generiert und charakterisiert wurden, bei denen das Fehlen von Proteinen für den axonalen Transport bzw. die Überexpression von Inhibitoren für Transportkomplexe zu Krankheitssymptomen führt, die denen von Motoneuronerkrankungen entsprechen (Jablonka et al. 2004). So führt die Überexpression von **Dynamitin**, einem inhibitorischen Komplex für den axonalen Transport, zu einer postnatalen progredienten Degeneration von Motoneuronen mit typischen Lähmungserscheinungen.

Mausmutanten

Eine Punktmutation im Gen für das **tubulinspezifische Chaperon E** (TBCE) ist für eine weitere Form einer Motoneuronerkrankung bei der Maus verantwortlich. Bei Mäusen mit **progressiver Motoneuropathie** (PMN) kommt es aufgrund dieser Störung zu einer progredienten Degeneration von Axonen, die in der Spätphase der Erkrankung auch zum Zelltod der betroffenen Motoneurone führt. Dieser Krankheitsmechanismus erscheint auch bei vielen Formen der ALS als zentrales Krankheitsbild. Axonale Schwellungen, so wie sie bei der PMN-Maus auftreten, sind charakteristisch für die ALS, und die bisherigen Befunde an Mausmodellen legen nahe, dass ein beträchtlicher Teil der Erkrankungen nicht durch eine primäre Degeneration der Motoneuronzellkörper im Rückenmark, sondern durch eine retrograde Degeneration der Axone und in der Folge einem Absterben der neuronalen Zellkörper verursacht wird. Dieser Hypothese entspricht, dass isolierte Motoneurone aus PMN/TBCE-mutierten Motoneuronen in Zellkultur keine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber proapoptotischen Stimuli zeigen und ihr Überleben im Vergleich zu wildtypischen Motoneuronen in Gegenwart oder Abwesenheit neurotropher Faktoren nicht gestört ist. Allerdings sind bei den isolierten Motoneuronen typische axonale Schwellungen mit Aggregaten von hyperphosphoryliertem Tau und desorganisierten Mikrotubuli zu finden.

Diese Beobachtung trifft jedoch nicht für alle Tiermodelle für die ALS zu. Motoneurone aus SOD1-mutierten transgenen Mäusen zeigen in Zellkultur normales Axonwachstum, jedoch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber proapoptotischen Stimuli.

Therapeutische Strategien

Diese Befunde legen nahe, dass sich hinter dem Krankheitsbild der ALS eine Reihe heterogener Pathomechanismen verbergen. Dies hat jedoch auch Konsequenz für die Therapieentwicklung: Therapeutische Strategien, die die Axondegeneration verhindern, könnten möglicherweise bei Patienten mit Mutationen im SOD1-Gen ohne Effekt bleiben, während sie bei anderen Patienten den Krankheitsverlauf signifikant beeinflussen. Im Gegensatz dazu versprechen Strategien zur Verhinderung des apoptotischen Zelltods bei solchen Erkrankungen, bei denen die Degeneration der Axonterminalen und der Axone im Vordergrund steht, keinen Erfolg. Deshalb wird es in Zukunft wichtig sein, bei Patienten die genetisch-molekularen Ursachen der Neurodegeneration möglichst exakt zu diagnostizieren und sie so einer spezifischen Therapie zuzuführen.

Für diese Therapieentwicklung werden die oben beschriebenen Tiermodelle von größter Bedeutung sein. An ihnen kann nicht nur die Toxizität und Wirksamkeit für den Krankheitsverlauf untersucht werden, sondern auch die Wirkung auf einzelne Parameter wie Genexpression, Regeneration von Axonen und die synaptische Aktivität der Neurone. Darüber hinaus können aus diesen Tiermodellen Zellkulturen etabliert werden, die für das Screening

auf Wirkstoffe für spezifische Parameter wie Axonwachstum und Restitution pathologischer Veränderungen im Wachstumskegel entwickelt werden.

Auch vergleichende Untersuchungen an Mausmodellen für verschiedene neurodegenerative Erkrankungen zeigen z. T. erstaunliche Parallelen. So sind die pathologischen Veränderungen bei Neuronen von SOD1-mutierten Mäusen sehr ähnlich im Vergleich zu denen aus Mausmodellen für Polyglutaminerkrankungen. Eine Reihe von Mausmodellen, die ursprünglich zur Untersuchung der spezifischen Rolle von Tau und Neurofibrillen bei M. Alzheimer generiert wurden, zeigten aufgrund der Überexpression des Proteins in Motoneuronen auch Zeichen einer Motoneuronerkrankung. Diese zunächst überraschenden Befunde sind nun Grundlage von synergistischen Forschungsansätzen, die zum einen zu neuen Erkenntnissen über die Pathomechanismen dieser Erkrankungen, zum anderen aber auch zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien führen werden.

Literatur

Allen B, Ingram E, Takao M et al (2002). Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. J Neurosci 22: 9340–9351

Cattaneo E, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Squitieri F, Sipione S (2001) Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research. Trends Neurosci 24: 182–188

Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM et al (2004) DNA/RNA Helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). Am J Hum Genet 74: 1128–1135

Cummings CJ, Reinstein E, SunY et al (1999) Mutation of the E6-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 mice. Neuron 24: 879–892

Edbauer D, Winkler E, Regula JT, Pesold B, Steiner H, Haass C (2003) Reconstitution of gamma-secretase activity. Nature Cell Biol 5: 486–488

Frugier T, Nicole S, Cifuentes-Diaz C, Melki J (2002) The molecular bases of spinal muscular atrophy. Curr Opin Genet Dev 12: 294–298

Games D, Adams D, Alessandrini R et al (1995) Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. Nature 373(6514): 523–527

Goedert M, Spillantini MG, Serpell LC, Berriman J, Smith MJ, Jakes R, Crowther RA (2001) From genetics to pathology: tau and alpha-synuclein assemblies in neurodegenerative diseases. Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci 356: 213–227

Gotz ME, Kunig G, Riederer P, Youdim MB (1994) Oxidative stress: free radical production in neural degeneration. Pharmacol Ther 63: 37–122

Gotz J, Probst A, Spillantini MG, Schafer T, Jakes R, Burki K, Goedert M (1995) Somatodendritic localization and hyperphosphorylation of tau protein in transgenic mice expressing the longest human brain tau isoform. EMBO J 14: 1304–1313

Gotz J, Streffer JR, David D et al (2004) Transgenic animal models of Alzheimer's disease and related disorders: histopathology, behavior and therapy. Mol Psychiatry 9(7): 664–683

Herreman A, Hartmann D, Annaert W et al (1999) Presenilin 2 deficiency causes a mild pulmonary phenotype and no changes in amyloid precursor protein processing but enhances the embryonic lethal phenotype of presenilin 1 deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 96: 11872–11877

Holcomb L, Gordon MN, McGowan E et al (1998) Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. Nature Med 4: 97–100

Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T et al (2000) Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 97: 2892–2897

Jablonka S, Sendtner M (2003) Molecular and cellular basis of spinal muscular atrophy. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 4: 144–149

Jablonka S, Wiese S, Sendtner M (2004) Axonal defects in mouse models of motoneuron disease. J Neurobiol 58: 272–286

Katsuno M, Adachi H, Inukai A, Sobue G (2003) Transgenic mouse models of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Cytogenet Genome Res 100: 243–251

Klement IA, Skinner PJ, Kaytor MD et al (1998) Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. Cell 95(1): 41–53

Kopito RR (2000) Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation. Trends Cell Biol 10: 524–530

Li H. Li SH, Yu ZX, Shelbourne P, Li XJ (2001) Huntingtin aggregate-associated axonal degeneration is an early pathological event in Huntington's disease mice. J Neurosci 21: 8473–8481

Meriin AB, Zhang X, He X, Newnam GP, Chernoff YO, Sherman MY (2002) Huntington toxicity in yeast model depends on polyglutamine aggregation mediated by a prion-like protein Rnq1. J Cell Biol 157: 997–1004

Perutz MF (1999) Glutamine repeats and neurodegenerative diseases: molecular aspects. Trends Biochem Sci 24: 58–63

Qian S, Jiang P, Guan XM et al (1998) Mutant human presenilin 1 protects presenilin 1 null mouse against embryonic lethality and elevates Abeta1-42/43 expression. Neuron 20: 611–617

Rossoll W, Jablonka S, Andreassi C, Kroning AK, Karle K, Monani UR, Sendtner M (2003) Smn, the spinal muscular atrophy-determining gene product, modulates axon growth and localization of beta-actin mRNA in growth cones of motoneurons. J Cell Biol 163: 801–812

Shulman JM, Shulman LM, Weiner WJ, Feany MB (2003) From fruit fly to bedside: translating lessons from *Drosophila* models of neurodegenerative disease. Curr Opin Neurol 16: 443–449

Sipione S, Cattaneo E (2001) Modeling Huntington's disease in cells, flies, and mice. Mol Neurobiol 23: 21–51

Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M et al (1997) Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology. Proc Natl Acad Sci USA 94: 13287–13292

Thomas KR, Capecchi MR (1987) Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. Cell 51(3): 503–512

Tiermodelle für abhängiges Verhalten

Daniel Bachteler und Rainer Spanagel

Süchtiges Verhalten zählt zu den schwersten und häufigsten psychischen Erkrankungen unserer Zivilisation. Das starke Verlangen des Abhängigen nach der Droge (**Craving**) wird zum Lebensmittelpunkt und zur zentralen Motivation seines Verhaltens. Damit geht zumeist die Entgleisung aus dem sozialen Umfeld einher; der Absturz ins gesellschaftliche Abseits ist häufig unvermeidbar. Die Folgen exzessiven Drogenkonsums zeigen sich auf dramatische Weise in der Entwicklung eines **Suchtgedächtnisses** – Veränderungen spezifischer neuronaler Strukturen im Gehirn des Süchtigen. Diese nach heutigem Kenntnisstand oft irreversiblen Veränderungen scheinen verantwortlich dafür, dass Süchtige auch nach jahrelanger Abstinenz rückfällig werden.

Trotz intensiver Forschung ist es bis heute nicht gelungen, diese Erkrankung des Gehirns vollständig zu verstehen. Umso wichtiger ist es, präklinische Forschungsansätze voranzutreiben, um schließlich wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung und Heilung abzuleiten. Da Alkoholismus allein in der Bundesrepublik Deutschland pro Jahr Milliardenschäden verursacht und so eine Vorreiterrolle unter den Suchterkrankungen einnimmt, sollen die nachfolgend dargestellten Methoden und Modelle vorwiegend am Beispiel **Alkohol** erläutert werden.

10.5 Tierxeperimentelle Suchtforschung

Am Beispiel des Alkoholismus wird im Folgenden beschrieben, welche Möglichkeiten die tierexperimentelle Suchtforschung zum derzeitigen Zeitpunkt bietet und welche Vorteile mit den beschriebenen Modellen verknüpft sind. Die drei häufigsten in Laboratorien angewandten Modelle sind

- das **Alkoholdeprivationseffekt-Modell** (▶ 10.7),
- das **Reinstatement-Modell** (▶ 10.8) und
- das **Point-of-no-return-Modell** (▶ 10.9).

Individuelle Unterschiede und spezifische Vorteile eines jeden Verfahrens ermöglichen die Untersuchung von Craving, Rückfallverhalten und Kontrollverlust im Tierversuch.

Die pharmakologische Validierung möglicher Substanzen gegen Craving und Rückfall ist bereits im vorklinischen Stadium möglich, der hohe prädiktive Wert gestattet die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf menschliche Verhältnisse bis hin zur Entwicklung einer individuell angepassten Pharmakotherapie. Ferner eröffnet die interdisziplinäre Forschung durch Fortschritte im Bereich der Genanalyse (z. B. DNA-Microarrays) weitere Möglichkeiten wie die Identifikation von Genen, die in die Entstehung von Abhängigkeit involviert sind (Rimondini et al. 2002). Ein weiterer Vorteil gegenüber gewöhnlichen Alkoholpräferenz-Modellen ist der Einblick in neuronale und pathologische Prozesse, die der Suchtentstehung und Abhängigkeit zu Grunde liegen, während Präferenzmodelle lediglich Aufschluss über den Erwerb und die Aufrechterhaltung eines kontrollierten Trinkverhaltens geben.

In den letzten Jahren ist es gelungen, neue Tiermodelle zu entwickeln, die verschiedene Aspekte einer Drogensucht abbilden. Kontrollverlust, Toleranzentwicklung, Craving und Rückfallverhalten lassen sich heutzutage gut im Tierversuch darstellen. Solche Tiermodelle sind daher eine unverzichtbare Grundlage, um die ethologischen, neurobiologischen und molekularen Mechanismen abhängigen Verhaltens zu untersuchen, zu erkennen und schließlich behandeln zu können. Trotz beständiger Kritik an der Unvollkommenheit und eingeschränkten Übertragbarkeit der Tiermodelle auf den Menschen, bieten sie doch wissenschaftlich und medizinisch sinnvolle, vor allem aber auch ethisch vertretbare Möglichkeiten einer intensiven und detaillierten Erforschung dieser Krankheit. So konnten durch die enge Verbindung präklinischer und klinischer Forschung in den letzten Jahren Erkenntnisse gewonnen werden, die schließlich zur erfolgreichen Entwicklung und Zulassung zweier **Rückfallprophylaxen** führten, die in Europa und den USA therapeutisch gegen Alkoholrückfall eingesetzt werden: Naltrexon und Acamprosat (Spanagel u. Zieglgänsberger 1997).

Neuerdings rücken v. a. auch metabotrope **Glutamatrezeptoren vom Subtyp 5 ($mGluR_5$)** als mögliche therapeutische Ziele in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Zunehmende Hinweise deuten auf eine enge funktionelle und modulatorische Verbindung zu ***N*-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren** (NMDAR) hin. Letztere sind unzweifelhaft in das Suchtgeschehen involviert. Die drogenbedingte Übererregung, die hauptsächlich durch das glutamaterge System vermittelt wird, kann beispielsweise medikamentös durch Acamprosat antagonisiert werden. Erste Versuche am Tiermodell belegen den Einfluss von $mGluR_5$ auf Alkoholrückfallverhalten (Bäckström et al. 2004).

Trotz dieser günstigen Prognosen bezüglich der Entwicklung medikamentöser Rückfallprophylaxen besteht kein Grund zu übertriebenem Optimismus. Die Komplexität des menschlichen und tierischen Suchtverhaltens ermöglicht auch den ausgefeiltesten Tiermodellen stets nur die Betrachtung einzelner Teilaspekte. Ebenso müssen subjektive und umweltbezogene Empfindungen und Faktoren, die beim Menschen eine erhebliche Rolle bei Craving und Rückfall spielen, dem Tierexperimentator unerschlossen bleiben. Lediglich die Motivation eines Tieres, an die Droge zu gelangen, kann gemessen und bewertet werden.

10.6 Trinkverhalten beim Labortier

In freier Wildbahn konsumieren v. a. frugivore Spezies, darunter auch Nagetiere, regelmäßig vergärende und überreife Früchte mit einem Alkoholgehalt von schätzungsweise bis zu 0,6%. Dieser ist zwar nicht annähernd mit dem Gehalt alkoholischer Getränke zu vergleichen, bemerkenswert ist allerdings die Allgegenwart und Verfügbarkeit von Ethanol in der Natur. Welchen Einfluss der Alkoholgehalt neben der geschmacklichen Komponente (Fruchtzucker) auf die Auswahl der Nahrung hat, ist derzeit unbekannt. Dennoch kann freiwilliger Alkoholkonsum somit als dem natürlichen Verhaltensrepertoire zugehörig klassifiziert werden. Diese Beobachtung schien Ratten und Mäuse – neben weiteren Eigenschaften – zu idealen Versuchstieren zu machen, um Wirkung und Einfluss von Ethanol und anderen Rauschmitteln auf Verhalten und Physiologie zu erforschen.

Dass Nagetiere auch in einer Laborumgebung freiwillig Alkohol und andere Drogen zu sich nehmen, macht sich die Forschung bereits seit Jahrzehnten zunutze. Die Entwicklung (mal)adaptiver Veränderungen im zentralen Nervensystem, die in Verbindung mit Toleranzentwicklung und physischer Abhängigkeit stehen, ist Folge exzessiven Drogenkonsums und kann auch im Tierversuch modelliert werden. Der prädiktive Wert (*predictive validity*) solcher Modelle ist für die klinische Forschung nicht zu unterschätzen (Sanchis-Segura u. Spanagel 2006).

10

10.6.1 Alkoholpräferenz

Obwohl Ratten und Mäuse in der Laborumgebung freiwillig auch größere Mengen von Alkohol zu sich nehmen, gibt es nur wenige Hinweise darauf, dass dies aufgrund zentraler Effekte und nicht etwa aus anderen Gründen erfolgt, z. B. aufgrund des Geschmacks. Lässt man Labortieren die Wahl zwischen Wasser und Alkohollösungen bis ca. 6%, so präferieren die Tiere eindeutig Alkohol, was jedoch am süßlichen Geschmack niedrig konzentrierter Ethanollösungen liegt und damit weniger als pharmakologisch motiviertes Trinken angesehen werden kann.

Höher konzentrierte Lösungen rufen hingegen eine Geschmacksaversion hervor, was zu großen Unterschieden bei der Alkoholaufnahme zwischen verschiedenen Individuen und Versuchstierstämmen führt. Diese hohe Variabilität führte zur selektiven Zucht von Tierstämmen mit unterschiedlicher Alkoholpräferenz: Rattenzuchtlinien mit hoher Präferenz und Alkoholeinnahme sind beispielsweise die beiden europäischen Linien sP (sardische Alkohol bevorzugende Ratten) und die finnischen AA-Ratten (Alko *alcohol*). ANA-Ratten (Alko *non-alcohol*) hingegen sind durch sehr geringen Alkoholkonsum gekennzeichnet. Auf hohen Alkoholkonsum gezüchtete Stämme eignen sich hervorragend für die Charakterisierung der neurobiologischen Mechanismen und molekularen Korrelate, die in Zusammenhang mit einer hohen Alkoholpräferenz stehen.

10.6.2 Kontrollierter Konsum und echte Abhängigkeit

Tiermodelle im Bereich der Substanzabhängigkeit konfrontieren den Forscher stets mit dem Problem der »**echten Abhängigkeit**« – einem Faktor, der nicht zuletzt für die Übertragbarkeit auf menschliche Verhältnisse eine große Rolle spielt. Die zuvor beschriebene Alkoholpräferenz alleine stellt kein ausreichendes Kriterium zur Bewertung einer Abhängigkeit dar, sondern ist vielmehr im Bereich des kontrollierten Konsums anzusiedeln.

Bestes Beispiel hierfür sind Mäuse des stark Alkohol präferierenden Inzuchtstamms C57BL/6J. Diese reduzieren ihren Alkoholkonsum, sobald ihr Futter mit Zucker angereichert wird. Die enge Verbindung von Nahrungs- und Alkoholaufnahme deutet ebenso wie die Kopplung an den zirkadianen Rhythmus der Tiere auf ein normales Verhalten hin. Folglich ist das Hauptkriterium einer Abhängigkeit – der **Kontrollverlust** – hier nicht erfüllt. Auf diese Weise ingezüchtete Tierstämme dürfen daher nur äußerst kritisch als valide Modelle für Alkoholismus betrachtet werden, zumindest solange ein Kontrollverlust nicht eindeutig nachgewiesen werden kann.

10.6.3 Freiwillige und forcierte Alkoholaufnahme

Ein zentraler Aspekt und zwingende Voraussetzung für die Entwicklung abhängigen Verhaltens bei Labortier und Mensch ist die freiwillige Drogenaufnahme. Die forcierte Drogenadministration führt zwar zu physischer Abhängigkeit und Toleranzentwicklung, auch zu leichten Entzugssymptomen, aber nicht zu zwanghafter, unkontrollierter Drogensuche und -einnahme. Vielmehr resultiert forciertes Alkoholtrinken – z. B. wenn Alkohollösung als einzige Flüssigkeitsquelle für das Tier zur Verfügung steht – eher in aversivem Verhalten mit relativ niedrigem Alkoholkonsum.

Die immense Bedeutung der **Freiwilligkeit** bei der Drogenaufnahme (▣ Box) wurde unlängst auch auf molekularer Ebene bestätigt (Jacobs et al. 2002): Es wurde nachgewiesen, dass nur die freiwillige Selbstadministration von Heroin oder Kokain spezifische genomische Anpassungen in der Nucleus-accumbens-Shell nach sich zieht – einer Region, die die verstärkenden Effekte einer Droge vermittelt: Eine Gruppe von Ratten, die sich die Droge freiwillig zuführen konnten, zeigten spezielle Muster differenzieller Genexpression, die sich signifikant von

den Mustern der Tiere unterschieden, denen die Droge forciert verabreicht wurde.

Box

Bedeutung der Freiwilligkeit bei der Drogenaufnahme

Aktive, freiwillige Drogenselbstverabreichung ist ein bedeutsamer psychologischer Faktor, der Langzeitveränderungen in der genomischen Antwort im Gehirn zur Folge hat. Die Vorstellung, dass **psychische Abhängigkeit nur freiwillig erworben werden kann**, wird mit der Studie von Jacobs et al. 2002 eindrücklich auf molekularer Ebene bestätigt. Passive oder forcierte Drogenaufnahme führt lediglich zu kurzzeitigen genomischen Adaptationsprozessen, die nicht in ein süchtiges Verhalten münden. In der Konsequenz sind daher Tiermodelle zur Nachbildung bestimmter Aspekte menschlichen Suchtverhaltens unbedingt auf Basis einer freiwilligen Drogenaufnahme zu planen. Nur so kann in Folge die zwanghafte, unkontrollierte Drogensuche (Appetenz) und -einnahme erreicht werden, die letztlich zu Craving und Rückfall führt.

Im Folgenden sollen weniger die gewöhnlichen Drogenpräferenzmodelle (Alkohol präferierende Zuchtstämme; ▶ 10.6.1) beschrieben werden als vielmehr neuere, pharmakologisch validierte Modelle, die das menschliche Verhalten besser widerspiegeln und Vorhersagen ermöglichen (*predictive validity*). Die beschriebenen Modelle beleuchten Schlüsselaspekte der Abhängigkeit, wie beispielsweise

- Motivation,
- Toleranz,
- Entzugserscheinungen,
- Craving oder
- Rückfall.

10.7 Alkoholdeprivationseffekt

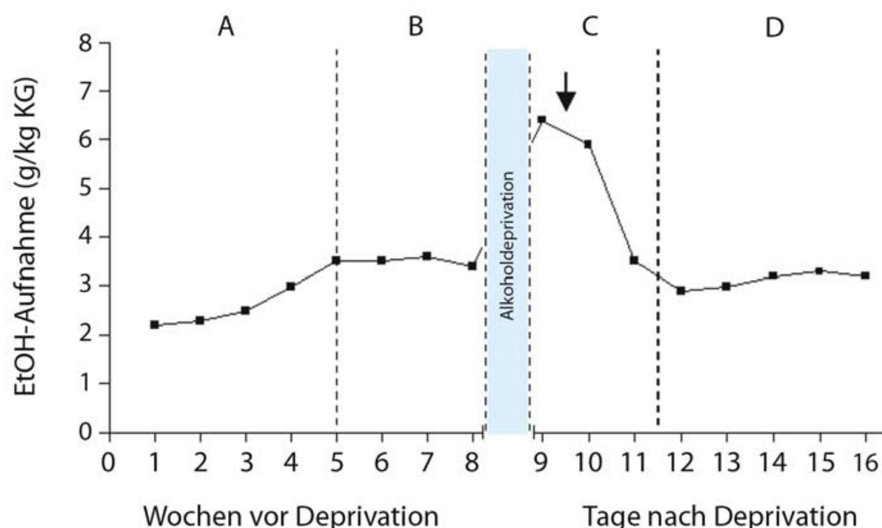
Der Prozess der Suchtentstehung beim Menschen verläuft graduell über einen Zeitraum von Jahren hinweg. Alkoholkonsum in immer enger werdenden Zeitabständen und stetig steigende Dosen führen zu Blutalkoholspiegeln, die im Gehirn Veränderungen neuronaler Strukturen hervorrufen.

10.7.1 Alkoholdeprivationsmodell

Ein Modell, das die o. g. Entwicklung bis hin zu Craving und Rückfall im Tierversuch nachbildet, ist das **Alkoholdeprivationsmodell** (Spanagel u. Hölter 1999; ◘ Box: Experimentelle Erzeugung des Alkoholdeprivationseffekts bei Labortieren).

Eine beispielhafte Darstellung der Entwicklung des Trinkverhaltens bei der Laborratte zeigt ◘ Abb. 10.1. Während der ersten acht Wochen erhalten die Tiere kontinuierlich freien Zugang zu Wasser und verschiedenen Alkohollösungen. Nach einer Phase der Akquisition und Gewöhnung an den Alkohol entwickeln die Tiere ein stabiles Trinkverhalten (*baseline*). Nach zweiwöchiger Alkoholdeprivation wird den Ratten erneuter Zugang zu Alkohol gewährt, worauf der Alkoholkonsum vorübergehend sprunghaft ansteigt (**Alkoholdeprivationseffekt**, ADE), um anschließend wieder auf das Baseline-Niveau abzufallen.

Nach mehreren Monaten freiwilligen Alkoholkonsums und wiederholten Deprivationsphasen beginnt sich das Trinkmuster der Tiere zu verändern. Sie nehmen nun vermehrt hochkonzentrierte Alkohollösungen zu außergewöhnlichen Zeiten zu sich, also beispielsweise während der eigentlichen Ruhephase (»Licht-an-Phase«), in der die Tiere inaktiv und die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme im Normalfall gering sind. Im Extremfall lässt das



◘ **Abb. 10.1.** Der Alkoholdeprivationseffekt bei der Laborratte. *A* Phase der Akquisition und Gewöhnung an den Alkohol (*EtOH*), *B* stabiles Trinkverhalten (*baseline*), *C* sprunghafter Anstieg des Alkoholkonsums nach zweiwöchiger Alkoholdeprivation (*Pfeil:* Alkoholdeprivationseffekt, ADE), *D* Abfall auf das Baseline-Niveau

Verhalten der Ratten hinsichtlich ihres Trinkverhaltens während des ADE keine Unterscheidung in Ruhe- und Aktivitätsphasen mehr zu (*level drinking*). Interessanterweise überdauert der Deprivationseffekt auch Abstinenzphasen von mehreren Monaten, was auf die Existenz eines spezifischen **Drogengedächtnisses** schließen lässt. Dies ist bekannt von Alkoholikern, die noch nach jahrelanger Abstinenz rückfällig werden.

Box

Experimentelle Erzeugung des Alkoholdeprivationseffekts bei Labortieren

Ratten erhalten unter Laborbedingungen im Heimkäfig neben Futter und Leitungswasser auch verschiedene Alkohollösungen (5, 10 bzw. 20%) ad libitum in separaten Flaschen (*four-bottle-free-choice paradigm*). Nach zwei Monaten ununterbrochenem Zugangs werden die Alkoholflaschen aus dem Käfig entfernt, sodass als einzige Flüssigkeit nunmehr Wasser zur Verfügung steht. Diese Prozedur wird über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr in regelmäßigen Abständen wiederholt.
Die erneute Verfügbarkeit der Alkohollösungen nach einigen Tagen führt zu einem deutlichen, aber vorübergehenden Anstieg der Alkoholpräferenz und -aufnahme, was als Alkoholdeprivationseffekt (ADE) bezeichnet wird (▫ Abb. 10.1). Dieses Phänomen, das auch unter operanten Bedingungen auftritt, erweist sich als sehr stabil gegenüber äußeren Einflüssen und kann v. a. bei Langzeit-ethanolerfahrenen Tieren kaum modifiziert werden.

Ausgehend von der operationalen Definition des Begriffs **Craving** sollten Langzeit-ethanolerfahrene Tiere nach einer Phase der Abstinenz eine erhöhte Bereitschaft zeigen, für die Droge zu »arbeiten«. In der Tat lässt sich diese Bereitschaft unter operanten Bedingungen nachweisen. Hat die Ratte gelernt, auf Hebeldruck hin eine gewisse Dosis der Droge zu erhalten, so wird ihr der Zugang zur Droge nun durch Einführung weiterer Aufgaben erschwert, d .h. das Tier muss vermehrt »arbeiten«, um den Verstärker zu erhalten. Dabei liegt der *breaking point*«, d. h. die Anzahl von Hebeldrucken, die erforderlich ist, um die Droge zu erhalten, während eines ADE signifikant höher als unter normalen (Baseline-)Bedingungen.

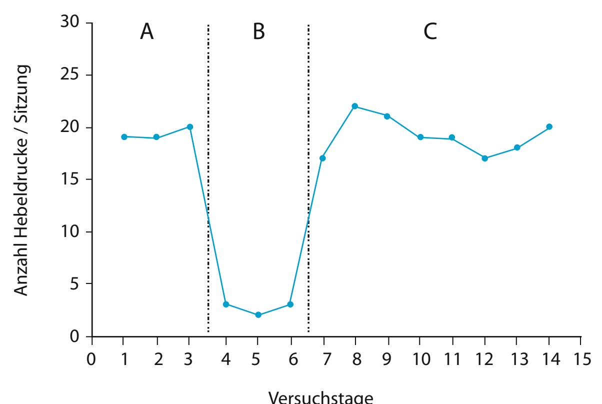
10.7.2 Nachweis von Kontrollverlust

Obwohl die erhöhte Bereitschaft des Tieres zu arbeiten zwar das Verlangen nach der Droge deutlich macht, stellt sie sicherlich kein Kriterium zur Beurteilung einer Sucht dar; nachgewiesen werden muss hierfür der Kontrollverlust. Neben den kennzeichnenden Veränderungen im Trinkmuster der Tiere bietet die geschmackliche Veränderung der Alkohollösungen bei abhängigen Tieren die Möglichkeit, einen Kontrollverlust nachzuweisen: Ruft der Bitterstoff Chinin bei Ratten eigentlich eine starke Geschmacksaversion hervor, so trinken süchtige Tiere nach einer Entzugsphase bereitwillig auch größere Mengen vergällten Alkohols und ziehen diesen frischem Wasser und sogar hochpalatablen Zuckerlösungen vor. Das Trinkverhalten wird also bis zu einem gewissen Grad unelastisch, unkontrolliert und resistent gegenüber Modifikationen. Derartiges Trinken kann folglich als pharmakologisch motiviert angesehen werden und dient nicht der Aufnahme von Nährstoffen. Es kann bei langzeittrinkenden Ratten somit klar von normalen Fress- und Trinkgewohnheiten unterschieden werden.

Insgesamt finden sich in diesen Befunden einige der Kriterien wieder, die im *Diagnostischen und statistischen Manual der psychischen Störungen* (DSM-IV) aufgeführt sind; sie können daher als **Tiermodell des Alkoholismus** angesehen werden. Die pharmakologische Validierung des Modells (Spanagel u. Hölter 2000) verleiht dem Modell prädiktiven Charakter für die Übertragung auf menschliche Verhältnisse.

10.8 Reinstatement-Modell

Im Jahr 1981 berichteten de Wit u. Stewart von einem Experiment, in dem initiale Kokaininjektionen das Drogensuchverhalten von zuvor operant konditionierten Ratten nach einer Extinktionsphase wieder in Gang setzten. Denselben Effekt zeigten Stimuli (*cues*), die vormals mit der Droge assoziiert waren, wenn das Versuchstier diesen erneut ausgesetzt wurde – wiederum ohne Belohnung in Form einer reaktionskontingenten Drogendosis. Die Erkenntnis dieses so genannten Reinstatement dient seither als Modell für die Erforschung verschiedener Faktoren und neuronaler Mechanismen, die dem **Rückfall** unterliegen (▫ Abb. 10.2; ▫ Box). Im Lauf der Jahre entwickelte



▫ **Abb. 10.2.** Reinstatement-Modell. Typischer Verlauf eines stimulierten (*cue-induced*) Reinstatement am Beispiel Kokain. *A* Trainingsphase, *B* Extinktion, *C* Reinstatement. (Mod. nach Weiss et al. 2001)

sich das Reinstatement-Paradigma zur ersten Wahl in Bezug auf die Messung von Craving oder – besser – Drogensuchverhalten.

Box

Experimentelle Erzeugung von Reinstatement bei Labortieren

Während der Trainingsphase erlernt das Versuchstier die Drogenselbstverabreichung unter operanten Bedingungen und wird gleichzeitig auf einen Stimulus (z. B. Duft, Ton, Licht, etc.) konditioniert (▣ Abb. 10.2 A). Führt das Tier die erlernte Aufgabe zuverlässig durch, werden während einer Extinktion operante Reaktionen unter nichtverstärkenden Bedingungen gelöscht (▣ Abb. 10.2 B). Erfüllt das Tier zuvor festgelegte Kriterien, wird es den vormals konditionierten Stimuli erneut ausgesetzt. Diese setzen das Drogensuchverhalten in Form von Hebeldrucken wieder in Gang (Reinstatement, ▣ Abb. 10.2 C), ohne dass diese jedoch eine Belohnung in Form einer weiteren reaktionskontingenten Drogendosis zur Folge haben.

Mindestens drei verschiedene Faktoren scheinen ein Reinstatement in Form erneuter operanter Reaktionen auszulösen:

- Stress,
- konditionierte Reize,
- initiale Drogenverabreichung (**Priming**).

10.8.1 Reinstatement-Studien

Interessanterweise kann elektrische Reizung hippokampaler Strukturen auch Drogensuchverhalten auslösen, während eine Reizung des dopaminergen Vorderhirnbündels nicht zum Reinstatement führt (Vorel et al. 2001). Diese Experimente zeigen zum ersten Mal, dass Craving und Rückfall nicht durch das mesolimbische System vermittelt werden. In den Fokus treten hier glutamaterge Mechanismen und Gedächtnisvorgänge im **Hippokampus**, die unter Umständen die neurobiologische Grundlage für ein Suchtgedächtnis darstellen.

Für die klinische Forschung interessant wurde das Reinstatement-Modell durch die Tatsache, dass bei Mensch und Tier dieselben Faktoren Craving bzw. Rückfall auszulösen vermögen. Wenn auch über Jahre hinweg das Reinstatement intravenöser Selbstverabreichung verschiedener Psychostimulanzien und Opioide etabliert wurde, berichteten Forscher erst 1995 von einer erfolgreichen Reinstatement-Studie mit Alkohol (Chiamulera et al. 1995). Operant konditionierte Ratten hatten gelernt, auf Hebeldruck hin mit einer kleinen Alkoholmenge belohnt zu werden. Nachdem die Tiere diese Aufgabe zuverlässig durchführten, wurden sie einer Extinktionsprozedur unterworfen, bei der operante Reaktionen unter nichtverstärkenden Bedingungen gelöscht wurden. Die Tiere erhielten also auf Hebeldruck hin keine Alkohollösung mehr.

Verabreichten die Experimentatoren den Tieren nun eine kleine Menge Alkohol, zeigten die Ratten erneut Alkoholsuchverhalten in Form von Hebeldrucken, obwohl diese nicht mit einer Belohnung gepaart waren. Dieser »Auslöseeffekt«, der Folge einer langjährigen Drogenaufnahme ist (**Suchtgedächtnis**), kann sich in ähnlicher Form auch beim Menschen manifestieren. Selbst langjährig abstinente Alkoholiker können bereits durch kleine Alkoholmengen starkes subjektives Craving empfinden, das mit Rückfall und erneuter Abhängigkeit enden kann.

Als im Tiermodell sehr zuverlässig funktionierende Faktoren, die ein Drogensuchverhalten induzieren können, stellten sich konditionierte Reizsignale heraus: Geruchs-, Ton- oder auch visuelle Signale führen zum Reinstatement des gelöschten Drogensuchverhaltens, ebenso – wenn auch weniger zuverlässig – leichte Elektroschocks, die an den Füßen der Versuchstiere verabreicht werden und von den Tieren als Stressor empfunden werden. Beide Möglichkeiten spiegeln menschliche Verhaltensmuster wider: der Geruch von Alkohol, der Anblick einer Bar oder einer Bierflasche sowie Stress beruflicher oder familiärer Art können Craving und Rückfall hervorrufen, v. a. wenn sich das Individuum zum jeweiligen Zeitpunkt in einem dafür anfälligen psychischen Zustand befindet.

10.8.2 Modellvariante: Konditionierte Platzpräferenz

Neuerdings wird in der präklinischen Forschung auch eine Modifikation des Reinstatement-Modells eingesetzt, das auf konditionierter Platzpräferenz (CPP, *conditioned place preference*) basiert. Hierbei wird einer Ratte in einem von zwei möglichen Kompartimenten die Droge verabreicht, während sie im anderen eine neutrale Kontrollsubstanz erhält. Durch die positive Verstärkerwirkung assoziiert das Versuchstier eines der Abteile mit der Droge, während das andere neutralen Charakter behält.

Nach erfolgreichem Training verbringen die Tiere typischerweise auch ohne akute Drogeninjektion mehr Zeit im vormals drogenassoziierten Abteil als im anderen (konditionierte Platzpräferenz). Im Verlauf der Extinktion wird nun die erworbene Platzpräferenz gelöscht, indem neutrale, d. h. nichtbelohnende Injektionen mit beiden Abteilen gepaart werden. Wie zuvor beschrieben, bedingt auch hier das Priming ein Reinstatement, d. h. das Tier hält sich länger in dem zuvor mit der Droge gepaarten Kompartiment auf (Shaham et al. 2003).

10.8.3 Bedeutung des Reinstatement-Modells für die klinische Forschung

Aufgrund der Parallelen zwischen Tiermodell und Klinik sowie der Möglichkeit des gezielten Hervorrufens von Craving eignet sich das Reinstatement-Modell zur Untersuchung potenzieller **Therapeutika** im Bereich der Rückfallprävention. Dennoch sind in diesem Zusammenhang zwei Fragen als kritisch zu bewerten.

1. Sind die in den Experimenten verwendeten Tiere wirklich alkoholabhängig, d. h. weisen sie den charakteristischen Kontrollverlust auf?
   In der Mehrzahl der veröffentlichten Studien wurden die Tiere lediglich auf die Droge als Verstärker konditioniert, sie sind also nicht wirklich durch freiwillige Langzeitselbstverabreichung drogenabhängig geworden. Die Versuchstiere zeigten also nach einer Extinktionsphase keine unkontrollierten Reaktionen auf die Droge hin.
2. Spielt für abstinente Patienten ein solcher Löschvorgang tatsächlich eine Rolle?
   Diese Frage ist mit Sicherheit eher untergeordnet, denn mit Ausnahme der Expositionstherapie versuchen Patienten vielmehr, während der Abstinenz externe Signale zu vermeiden, die auf die Droge hinweisen. Das Reinstatement-Paradigma kann also nicht in allen Einzelheiten das wiedergeben, was geschieht, wenn ein drogenabhängiger Patient Craving und Rückfall erlebt bzw. erleidet. Derlei Prozesse können eher mit dem Modell des Alkoholdeprivationseffekts nachgebildet werden (► 10.7).

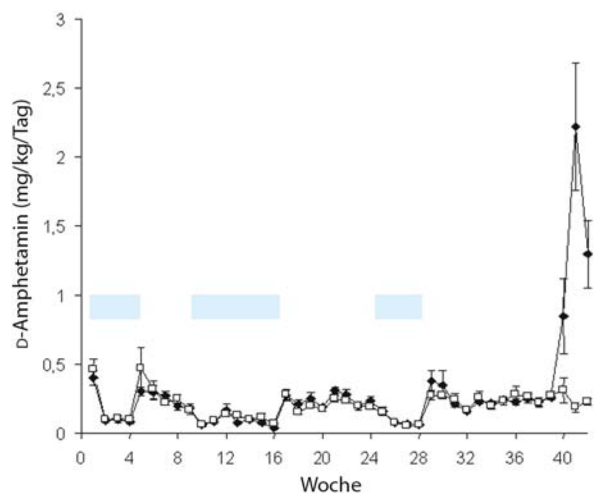
10.9 Point of no Return – ein Modell für Kontrollverlust

Beim Menschen ist die Motivation für Drogeneinnahme und Drogensuche häufig abhängig von Umweltbedingungen. Das soziale Umfeld spielt hierbei ebenso eine Rolle wie verschiedene individuelle Parameter, die das Verlangen nach der Droge ansteigen lassen oder reduzieren. Das mesolimbische Belohnungssystem des Gehirns integriert sämtliche relevanten Variablen und passt Drogensuche und -einnahme dementsprechend an; das resultierende Verhalten ist der **kontrollierte Drogenkonsum**. Ein Beispiel aus dem Humanbereich ist das verbreitete »soziale Trinken«. Im Verlauf einer entstehenden Abhängigkeit verliert der Konsument mehr und mehr die Kontrolle über Drogensuche und -einnahme, Craving überlagert sein normales Verhalten. Dieser **Kontrollverlust** dient als eines der Hauptkriterien für Abhängigkeit. Ein weiteres Kriterium ist die hohe **Anfälligkeit für Rückfall** auch nach Jahren der Abstinenz. Mit dem Ziel, die Entwicklung vom kontrollierten Drogenkonsum bis hin zu Kontrollverlust und Abhängigkeit im Tiermodell nachzubilden, entwickelten Woffgramm und Heyne (1995) ein weiteres Modell der oralen Drogenselbstadministration, das **Point-of-no-return-Modell** (◘ Abb. 10.3, ◘ Box).

Box

Experimentelle Erzeugung des Point of no Return bei Labortieren

Im Unterschied zum Modell der Langzeitverabreichung mit wiederholten Deprivationsphasen (ADE, ► 10.7) schließt sich beim Point-of-no-Return-Modell nur **eine** Langzeitabstinenzphase an die Trinkphase an. Ratten haben – abhängig von der jeweiligen psychotropen Substanz – über einen Zeitraum von 30–50 Wochen kontinuierlich freiwilligen Zugang zur Droge (z. B. Ethanol, wiederum in drei verschiedenen Konzentrationen: 5, 10 bzw. 20%) sowie zu Leitungswasser.
Zunächst scheint die Drogenaufnahme dem natürlichen explorativen Verhalten der Tiere zu entsprechen, doch schon bald lernt die Ratte, die psychotrope Wirkung der Droge einzuschätzen und stellt ihren Konsum darauf ein. Tage hohen Konsums wechseln ab mit Tagen niedrigen Konsums oder sogar gänzlich abstinenten Tagen, an denen das Tier nur Wasser zu sich nimmt. In der sich anschließenden Phase steigern die Tiere die Drogenaufnahme trotz konstanter Umweltbedingungen. In der folgenden Deprivationsphase wird den Tieren die Droge für einen Zeitraum von 4–9 Monaten entzogen. Es folgt der erneute Zugang nach mehreren Monaten der Abstinenz.



◘ **Abb. 10.3.** Point-of-no-Return-Modell. Verlauf der freiwilligen D-Amphetamin-Einnahme über 42 Wochen; dargestellt sind die Gruppenmittelwerte +/– SEM von später als süchtig (*schwarze Rauten*) bzw. nichtsüchtig (*weiße Rechtecke*) klassifizierten Tieren, *blaue Balken* Gruppenhaltungsphasen. Als Trinkflüssigkeiten wurden neben Wasser drei Amphetaminlösungen (100, 200 und 400 mg/l) angeboten. (Mod. nach Galli u. Wolffgramm 2004)

Das sich entwickelnde individuelle Muster der Drogenaufnahme ist zunächst charakterisiert durch ein **kontrolliertes** Aufnahmeverhalten; die aufgenommene Menge richtet sich nach der inneren Befindlichkeit. Faktoren wie Sozialverhalten, Dominanzgefüge, aber auch Stressfaktoren wie soziale Isolation beeinflussen die Drogenaufnahme. In der Phase **zunehmend unkontrollierten** Konsums verändert sich das Trinkmuster dahingehend, dass trotz konstanter Umweltbedingungen die Drogenaufnahme gesteigert wird. Der erneute Zugang nach mehreren Monaten der **Abstinenz** resultiert auch hier wieder in einer hohen Präferenz, die dem Alkoholdeprivationseffekt zu ähneln scheint. Der hier beobachtete Effekt unterscheidet sich jedoch gravierend von einem ADE, da er nicht temporär ist, sondern während eines mehrwöchigen Zeitraums eine signifikant erhöhte Drogenaufnahme und -präferenz zeigt. Wiederum ist zu beachten, dass eine erhöhte Drogenaufnahme keinesfalls ein ausreichendes Kriterium zur Beschreibung von Suchtverhalten ist – es ist ausschließlich der Kontrollverlust, der diesen Zustand kennzeichnet.

Um den **Kontrollverlust** in diesem Modell nachzuweisen, untersuchten die Forscher mehrere Faktoren, die normalerweise – bei nichtabhängigen Tieren – kontrolliertes Trinkverhalten beeinflussen. Dies waren interne Faktoren, z. B. die Dominanz innerhalb des Gruppengefüges bei in Gruppen gehaltenen Tieren sowie externe Faktoren wie Geschmacksveränderung durch Bitterstoffe oder Kurzzeitisolation einzelner Tiere als Stressor. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse bietet die ◘ Übersicht: Einflüsse auf kontrolliertes Trinkverhalten bei nichtabhängigen Tieren.

Einflüsse auf kontrolliertes Trinkverhalten bei nichtabhängigen Tieren

1. Ranggefüge und Dominanz
   Ein intaktes Ranggefüge und klare Dominanzstrukturen beeinflussen die Drogenaufnahme bei nichtsüchtigen Ratten. Subordinate Tiere zeigen beispielsweise eine nahezu doppelt so hohe Alkoholaufnahme wie dominante Tiere derselben Gruppe. Bei abhängigen Tieren spielt die Rangfolge hingegen keine Rolle mehr; alle Tiere der Gruppe zeigen ein ähnliches Trinkverhalten und -muster nach erneutem Zugang zur Droge.
2. Geschmacksveränderungen
   Geschmacksveränderung durch Chinin ruft bei nichtabhängigen Tieren eine starke Aversion hervor, die in einer deutlichen Reduzierung der aufgenommenen Drogenmenge resultiert. Abhängige Tiere reduzieren hingegen die Drogenaufnahme und -präferenz erwartungsgemäß deutlich weniger.
3. Stressoren
   Der soziale Stressor Kurzzeitisolation (ca. 24 h) bedingt bei nichtabhängigen Kontrolltieren eine erhebliche Steigerung der Drogenaufnahme, nicht jedoch bei süchtigen Tieren.

Auf Basis dieser Ergebnisse lässt sich also ein Kontrollverlust für die drogenkonsumierenden Tiere nachweisen. Im Zustand der Drogenabhängigkeit verlieren interne wie auch externe Faktoren ihren Einfluss und ihre Bedeutung für eine kontrollierte Drogenaufnahme. Dieser Unterschied ist wesentlich im Vergleich zur Phase des kontrollierten Trinkens, in der die angeführten Faktoren das Trinkverhalten deutlich zu beeinflussen vermögen. Der Übergang zwischen beiden Phasen, kontrolliertes Konsumverhalten und Kontrollverlust scheint zumindest bei der Ratte **irreversibel** zu sein, d. h. ein möglicher Point of no Return wurde überschritten.

Literatur

Bäckström P, Bachteler D, Koch S, Hyytiä P, Spanagel R (2004) mGluR5 antagonist MPEP reduces ethanol seeking and relapse behavior. Neuropsychopharmacology 29(5): 921–928

Chiamulera C, Valerio E, Tessari M (1995) Resumption of ethanol-seeking behaviour in rats. Behav Pharmacol 6: 32–39

De Wit H, Stewart J (1981) Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. Psychopharmacology 79: 29–31

Galli G, Wolffgramm J (2004) Long-term voluntary D-amphetamine consumption and behavioral predictors for subsequent D-amphetamine addiction in rats. Drug Alcohol Depend 73(1): 51–60

Jacobs EH, Spjker S, Verhoog CW, Kamprath K, de Vries TJ, Smit AB, Schoffelmeer AN (2002) Active heroin adminstration induces specific genomic responses in the nucleus accumbens shell. FASEB J 16: 1961–1963

Rimondini R, Arlinde C, Sommer W, Heilig M (2002) Long-lasting increase in voluntary ethanol consumption and transcriptional regulation in the rat brain after intermittent exposure to alcohol. FASEB J 16:27–35

Sanchis-Segura C, Spanagel R (2006) Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. Addict Biol 11: 2–38

Shaham Y, Shalev U, Lu L, de Wit H, Stewart J (2003) The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. Psychopharmacology 168(1–2): 3–20

Spanagel R, Hölter SM (1999) Long-term alcohol self-administration with repeated alcohol deprivation phases: an animal model of alcoholism? Alcohol Alcohol 34: 231–243

Spanagel R, Hölter SM (2000) Pharmacological validation of a new animal model of alcoholism. J Neur Transm 107: 669–680

Spanagel R, Zieglgänsberger W (1997) Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. Trends Pharmacol Sci 18(2): 54–59

Vorel SR, Liu X, Hayes RJ, Spector JA, Gardner EL (2001). Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. Science 292: 1175–1178

Weiss, F, Martin-Fardon R, Ciccocioppo R, Kerr TM, Smith DL, Ben-Shahar O (2001) Enduring resistance to extinction of cocaine-seeking behavior induced by drug-related cues. Neuropsychopharmacology 25: 361–372

Woffgramm J, Heyne A (1995) From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. Behav Brain Res 70: 77–94

Tiermodelle für schizophrene Störungen

Ulrich Schmitt

Auch bei Tiermodellen für schizophrene Störungen sollten idealerweise Ätiologie, Symptomatik, Verlauf und Behandelbarkeit mit der Erkrankung beim Menschen übereinstimmen. In den meisten Fällen psychiatrischer Erkrankungen sind jedoch sowohl die Ätiologie wie auch die Faktoren, die den Verlauf bestimmen, derzeit noch weitgehend unbekannt, sodass die Forderung nach dem Modell der schizophrenen Ratte oder Maus Wunschdenken bleiben muss (Hirsch u. Weinberger 1995). Dennoch müssen die Modelle wie bei jedem Tiermodell bestimmte Validitätskriterien erfüllen (▶ 6.2.3). Für schizophrene Erkrankungen ist dies besonders schwierig, da die Diagnosekriterien zum größten Teil spezifisch menschlich definierte Bereiche berühren, z. B. Empfindung und außersinnliche Wahrnehmung, Kognition sowie Gefühl und Verstand, die im Tierexperiment nicht adäquat simuliert werden können. So basieren auch die derzeitigen Tiermodelle für schizophrene Störungen hauptsächlich auf ausgewählten Symptomen, die sich per se valide simulieren lassen.

10

Unabhängig von Simulationen bieten symptombezogene Screening-Tests (▶ 6.2.1) die Möglichkeit, neue Antipsychotika zu entwickeln.

10.10 Tiermodelle für die Ätiologie schizophrener Störungen

Ein wichtiger Aspekt im Rahmen der Ätiologie schizophrener Störungen sind entwicklungsbedingte Veränderungen bei spezifischen Hirnstrukturen. Hier stellen Ratten und Mäuse geeignete Tiermodelle dar, da bei diesen Spezies wichtige Entwicklungsschritte von Hirnstrukturen, wie z. B. Hippokampus und präfrontaler Kortex, nicht wie beim Menschen pränatal erfolgen, sondern teilweise **postnatal**.

Entscheidend für eine hohe Validität dieser Modelle ist, dass die frühen Schäden erst zu einem späteren Zeitpunkt auffällig werden. So können bei neonatalen Ratten neurotoxische Läsionen erzeugt werden, die modellhaft den pränatalen Entwicklungsstörungen entsprechen (Lipska u. Weinberger 2000). Am siebten Tag nach der Geburt führen Injektionen des Neurotoxins **Ibotensäure**, eines NMDA-Rezeptoragonisten, in den Hippokampus zu fokalen Läsionen. Die Verhaltenseffekte solcher neonatalen Läsionen bei Ratten werden prä- und postpubertär getestet.

Jung-adulte Ratten mit den beschriebenen Läsionen zeigen nach der Pubertät eine Hyperlokomotion, erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Dopaminrezeptoragonisten und eine Reduktion der Präpulsinhibition – eben solche Verhaltensstörungen, die mit Teilen der schizophrenen Symptomatik übereinstimmen (Lipska et al. 1995). Interessanterweise treten diese Störungen, ähnlich dem Verlauf der Schizophrenie, erst nach der Pubertät auf, sodass offenbar die peripubertären Reifungsprozesse des Gehirns an der Manifestation der Entwicklungsstörung beteiligt sind.

Auch führen Ibotensäureläsionen des präfrontalen Kortex bei sieben Tage alten Ratten zu Ventrikelvergrößerungen, zur Reduktion der Kortexdicke, zu Veränderungen im mesolimbischen Dopaminsystem und zu Verhaltensstörungen bei adulten Tieren, die ebenfalls schizophrenieartigen Symptomen entsprechen. Verschiedene Phänomene der Verhaltenshemmung sind gestört, und bei Labyrinthaufgaben mit Strategiewechseln treten Preservationen auf (Lipska et al. 2002). Klinische Symptome der Schizophrenie und vergleichbare relevante Verhaltensänderungen bei Tieren wurden in ◻ Tab. 10.1 gegenübergestellt.

◻ **Tab. 10.1.** Klinische Symptome der Schizophrenie und relevante Verhaltensänderungen bei Tieren

Klinische Symptome	Verhaltensänderungen im Tiermodell
Psychotische Symptome	Verhaltensweisen aufgrund einer gesteigerten dopaminergen Transmission: – dopaminmimetikainduzierte Hyperlokomotion – reduzierte haloperidolinduzierte Katalepsie
Stereotypes Verhalten	Dopaminmimetikainduzierte Stereotypien
Verschlechterung der psychotischen Symptomatik durch NMDA-Antagonisten	NMDA-antagonistisch induzierte Lokomotion
Vulnerabilität gegenüber Stress	Stressinduzierte Hyperlokomotion
Defizite in der Informationsverarbeitung	Defizite im sensomotorischen Gating (Präpulsinhibition)
Aufmerksamkeitsdefizite	Defizite bei der latenten Inhibition
Kognitive Defizite	Eingeschränkte Leistung im räumlichen Gedächtnis und im verzögerten Wahltest
Sozialer Rückzug	Verminderte soziale Interaktion bei unbekannten Artgenossen

10.11 Genetisch veränderte Tiere als Modelle schizophrener Störungen

Die Konstruktion genetisch veränderter Mausmutanten wird durch die moderne Molekularbiologie ermöglicht und stellt eine noch neue, nicht unstrittige Methode zur Erzeugung geeigneter Tiermodelle dar (Gainetdinov et al. 2001).

10.11.1 Mutationen im dopaminergen System

Im Einklang mit der Dopaminhypothese der Schizophrenie und den durch Amphetamin induzierbaren psychogenen Effekten ist die Dopamintransporter(DAT)-Knock-out-Maus ein Kandidat eines genetischen Modells für schizophrenieartige Störungen. Mäuse, denen DAT fehlt, sind nur eingeschränkt in der Lage, Dopamin aus dem synaptischen Spalt wiederaufzunehmen. In der Tat zeigen diese Tiere einige charakteristische Symptome schizophrener Störungen (Trinh et al. 2003):

- Sie sind hyperaktiv (in neuer Umgebung).
- Sie zeigen Stereotypien.
- Sie haben signifikante Einschränkungen bei der Präpulsinhibition sowie beim räumlichen Lernen.

Diese Auffälligkeiten im Phänotyp sind durch Dopaminrezeptorantagonisten aufzuheben. So zeigt dieses Tiermodell eine vergleichbare Validität zu den pharmakologischen Modellen, die auf Dopaminagonisten basieren. Aber auch wie bei Letzteren weisen die genetisch veränderten Tiere keine Einschränkungen im Sozialverhalten auf.

Außer der DAT-Knock-out-Mutante sind derzeit auch Knock-out-Mausmutanten aller Dopaminrezeptoren verfügbar und zunehmend charakterisiert. Die Ergebnisse sind aber derzeit noch inkonsistent: So zeigen nur Dopamin-D_3- und -D_4-Rezeptor-Knock-out-Mutanten eine geringe Hyperaktivität, D_1- und D_2-Knock-out-Tiere hingegen eine Hypoaktivität. Allein die D_2-Knock-out-Mutante zeigt ein Defizit in der Präpulsinhibition.

Keinen Bezug zur schizophrenen Symptomatik zeigten weitere Knock-out-Mutanten mit verändertem dopaminergem System, z. B. Tyrosinhydroxylase-, Katechol-*O*-methyl-transferase- und Monoaminoxidase-Knock-out-Tiere.

10.11.2 Mutationen im glutamatergen System

Hier stehen Knock-out- und Knock-down-Mutationen bestimmter Untereinheiten des NMDA-Rezeptors im Vordergrund. Ihre Entwicklung beruht auf der Glutamathypothese der Schizophrenie.

Mäuse mit reduzierter NR_1-Untereinheit (10%) zeigen einen vergleichbaren Phänotyp wie nach Behandlung mit Glutamatantagonisten: Hyperaktivität, vermehrte Stereotypien sowie Defizite im Sozial- und Sexualverhalten. Diese genetischen Modelle ähneln daher den pharmakologischen Modellen mit glutamaterger Symptominduktion. NR_{2A}-Knock-out-Mäuse zeichnen sich ebenfalls durch eine erhöhte Lokomotion (in neuer Umgebung) und kognitive Defizite aus.

Auch im Fall dieser beiden glutamatergen Mausmutanten lassen sich die Auffälligkeiten im Phänotyp durch den Einsatz von Antipsychotika aufheben (Gainetdinov et al. 2001).

10.11.3 Weitere transgene Tiere mit Bezug zur schizophrenen Symptomatik

Knock-out-Mäuse, denen das neuronale Zelladhäsionsmolekül NCAM-180 fehlt, zeigen Defizite in der Präpulsinhibition und veränderte anatomische Marker. Derzeit jedoch ist das Verständnis der Funktion dieser Substanzen in Bezug zur Pathophysiologie der schizophrenen Störungen noch zu gering, um genauere Aussagen treffen zu können.

Anders die heterozygote **Reeler-Maus** (haploinsuffizient), bei welcher – ähnlich den schizophrenen Patienten – das Glykoprotein Reelin und als Folge daraus die Glutamatdecarboxylase $(GAD)_{67}$ reduziert sind. Reelin, das während der Entwicklung an der neuronalen Positionierung und Entwicklung der Dendriten beteiligt ist, spielt im adulten Organismus eine Rolle bei der Neurotransmission, Gedächtnisbildung und synaptischen Plastizität. Die aufgrund dieser Unterfunktion resultierenden Veränderungen im Gehirn (verminderte Kortexdichte, geringere Spine-Dichte in Kortex und Hippokampus) entsprechen denen schizophrener Patienten verblüffend gut. Dies zeigt sich auch auf der Verhaltensebene durch eine verminderte Leistung in Lernparadigmen und die Reduktion der Präpulsinhibition (Liu et al. 2001). Bemerkenswerterweise treten bei den Mäusen die zellulären (Verlust von Reelin und GAD_{67}) und anatomischen Veränderungen (s. oben) ohne Zellverlust auf, sodass hier eine Veränderung im Phänotyp der Neurone erfolgt sein muss.

10.12 Pharmakologische Modelle

Besonders im Bereich der Screening-Tests (▶ 6.2.1) fokussieren die Tiermodelle auf pharmakologische Modelle. Sie basieren hauptsächlich auf Substanzen, die im gesunden Probanden in der Lage sind, Psychosen zu induzieren. Diese Substanzen werden somit im Tier als Modellsubstanzen zur Erzeugung homologer Symptome

genutzt und ermöglichen die Untersuchung der neurochemischen Grundlagen und die Medikamentenentwicklung (Tab. 10.1). Die Substanzen sprechen hauptsächlich zwei Neurotransmittersysteme an:
- das dopaminerge und
- das glutamaterge System.

Dopaminerges System. **Dopaminagonisten** induzieren Psychosen. Ferner ist dieses Transmittersystem primärer Angriffspunkt der verfügbaren Antipsychotika, da sich gezeigt hat, dass ausnahmslos alle wirksamen Antipsychotika Antagonisten verschiedener Dopaminrezeptoren, besonders vom Subtyp 2, sind (Costall u. Naylor 1995). Das Prinzip dieser Screening-Tests ist somit denkbar einfach: Die antipsychotische Potenz der Substanz ergibt sich aus dem Antagonismus der durch Agonisten erzeugten Verhaltensänderungen. Die bevorzugte Tierspezies sind hier v. a. Nager. Als Agonisten sind **Amphetamin** und **Apomorphin** bezüglich ihrer Verhaltenseffekte am besten charakterisiert. Beide Substanzen führen dosisabhängig zu charakteristischen Veränderungen in der Lokomotion der Tiere: Hyperlokomotion sowie Stereotypien wie Schnüffeln, Lecken und Nagen (Schumacher et al. 1994). Der Grad der Reduktion dieser Verhaltensauffälligkeiten korreliert mit der antipsychotischen Wirkung beim Menschen.

10

Glutamaterges System. Ähnliches gilt auch für das glutamaterge System, nur sind es hier die **antagonistisch** wirkenden Substanzen (besonders NMDA-Rezeptorantagonisten), die psychogen wirken (z. B. Ketamin, Phencyclidin, Dizocilpin). Die testspezifischen Verhaltensänderungen liegen wieder im Bereich der Lokomotion (Hyperlokomotion), aber auch bei Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses in verschiedenen Paradigmen (Mandillo et al. 2003). In Bezug auf eine etwaige Negativsymptomatik von potenziellen Antipsychotika hat sich als Screening-Test die Beurteilung der **Katalepsie** durchgesetzt. Haltungsanomalien oder Bewegungsunfähigkeit korrelieren mit der D_2-Affinität und somit auch mit dem Auftreten von extrapyramidalmotorischen Störungen (EPMS) beim Menschen. Mit dem Abweichen vom reinen D_2-Antagonismus als alleinigem Wirkprinzip, gerade bei den atypischen Antipsychotika, verliert dieser Screening-Test allerdings an Bedeutung.

10.13 Verhaltensmodelle

10.13.1 Präpulsinhibition der Schreckreaktion

Einige Symptome werden unter dem Konzept der »**defekten Reaktionsunterdrückung**« (*deficient gating*) zusammengefasst. Ein valides Modell zur Messung solcher sensomotorischer Gating-Mechanismen ist die Präpulsinhibition der Schreckreaktion (Swerdloff u. Geyer 1998). In diesem Paradigma führt ein etwa 100 ms vor einem Schreckreiz präsentierter Reiz (Präpuls) zu einer deutlichen Abschwächung der Schreckreaktion auf den Schreckreiz (Puls).

Im Tierexperiment lassen sich Defizite der Präpulsinhibition durch eine Reihe von experimentellen Eingriffen auslösen:
- pharmakologische Behandlung mit Dopaminagonisten,
- NMDA-Antagonisten,
- Serotoninagonisten,
- Läsionen im kortikolimbisch-striatopallidalen Netzwerk,
- Aufzucht in sozialer Isolation,
- prä- oder neonatale Läsionen bestimmter Hirngebiete.

Diese können durch typische und/oder atypische Antipsychotika aufgehoben werden (*predictive validity* und *construct validity*; ▶ 6.2.3). Das Phänomen der «defekten Reaktionsunterdrückung« lässt sich durch identische Reize in gleicher Form bei allen Säugern inklusive des Menschen auslösen (*face validity*).

Bei schizophrenen Patienten ist die Präpulsinhibition vermindert, was auf allgemein defiziente Gating-Mechanismen bei dieser Erkrankung zurückzuführen sein könnte. So wurde kürzlich eine signifikante Korrelation zwischen Ausmaß von Defekten bei Präpulsinhibition und Positivsymptomen beschrieben (Weike et al. 2000). Die Präpulsinhibition lässt sich im Sinne einer Simulation zur Untersuchung der Ursachen der Erkrankung und als Screening-Test einsetzen.

10.13.2 Latente Inhibition des Lernens

Ein weiteres Verhaltensmodell, das sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Tests eingesetzt wird, ist die latente Inhibition des Lernens (Weiner 2003). Hier wird ein prospektiver konditionierter Reiz (CS) vor der Konditionierung wiederholt ohne Verstärkung durch einen unkonditionierten Reiz präsentiert (Präexpositionsphase); dies führt zu einer deutlichen Abnahme des Lernerfolgs bei einer daran anschließenden Konditionierung (Lernphase).

Weiterführende Untersuchungen ergaben, dass die latente Inhibition verschiedener Lernparadigmen von der Funktionalität kortikolimbisch-striataler Areale abhängt und dass experimentell induzierte Störungen der latenten Inhibition durch Antipsychotika gemildert werden können. Einige klinisch tätige Arbeitsgruppen haben im Hinblick auf die *face validity* gefunden, dass schizophrene

Patienten eine verminderte latente Inhibition bei verschiedenen Lernparadigmen zeigen. Damit ist die latente Inhibition ebenfalls als valides vergleichendes Tiermodell für schizophrenieartige Verhaltensstörungen etabliert.

10.13.3 Tests zu Gedächtnisleistung und Antrieb

Symptome, die auf Veränderungen im Arbeitsgedächtnis oder in der Verhaltensflexibilität zurückgeführt werden, können bei Versuchstieren durch entsprechend konzipierte Verhaltensaufgaben bei instrumentalen Paradigmen wie in der Skinner-Box oder in Labyrinthversuchen geprüft werden. Hierbei dienen verzögerte **Wahlreaktionsaufgaben** der Analyse des Arbeitsgedächtnisses, und **Regelwechselaufgaben** zeigen das Maß der kognitiven Flexibilität von Tieren an.

Auch im **Acht-Arm-Labyrinth** lassen sich Regelwechsel untersuchen: Die Tiere lernen zunächst zwei verschiedene Regeln (egozentrisch und allozentrisch), um Futter zu bekommen. Je nachdem, in welchen Arm des Labyrinths das Tier zu Versuchsbeginn gesetzt wird, führt eine andere der beiden Regeln (gelegentlich auch beide) zum Erfolg. Im Versuchsverlauf werden die Regeln gewechselt, und es wird gemessen, wie schnell das Versuchstier sein Verhalten der neuen Regel anpasst. Angelehnt an klinische Untersuchungen mit gleichem Paradigma, den *Wisconsin Card Sorting Test*, wurde letzterer Test für nichthumane Primaten etabliert (Dias et al. 1996).

Zur Simulation der Antriebslosigkeit haben sich **operante Belohnungsaufgaben** als valides Paradigma erwiesen. Instrumentelles Belohnungslernen bedeutet für Ratten keine schwierige Aufgabe. Jedoch stellen die Versuchstiere bei einer meist exponentiellen Zunahme des instrumentellen Anspruchs der Aufgabe (1, 2, 4, 16 usw. Hebeldrücke für ein Futterpellet) – abhängig von ihrer Motivation – das Hebeldrücken früher oder später ein. Der Zeitpunkt, zu dem dieser Break-Point auftritt, gibt ein operationales Maß für die Motivation und den Antrieb der Tiere.

Experimentelle Eingriffe in kortikolimbisch-striatale Bahnen bewirken spezifische Störungen des Antriebs der Tiere, ohne die dem Verhalten zugrunde liegenden Fähigkeiten zu beeinträchtigen.

10.13.4 Tests zum Sozialverhalten

Untersuchungen des Sozialverhaltens und experimentell induzierte Störungen bestimmter Aspekte des Sozialverhaltens lassen sich bei hochsozialen Nagern ebenfalls durchführen. Verschiedene Formen der sozialen Interaktion bei Ratten (*play-fighting*, soziales Wiedererkennen, Präferenz für Sozialpartner) sind ein Maß für die Soziabilität von Ratten bzw. deren Störung durch experimentelle Eingriffe, die Auffälligkeiten im Sozialverhalten schizophrener Patienten simulieren.

Literatur

Costall B, Naylor RJ (1995) Animal neuropharmacology and its prediction of clinical responce. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds) Schizophrenia. Blackwell, Oxford, pp 401–424

Dias R, Robbins TW, Roberts AC (1996) Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. Nature 380: 69–72

Gainetdinov RR, Mohn AR, Caron MG (2001) Genetic animal models: focus on schizophrenia. Trends Neurosci 24: 527–533

Hirsch SR, Weinberger DR (eds) (1995) Schizophrenia. Blackwell, Oxford

Lipska BK, Weinberger DR (2000) To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. Neuropsychopharmacology 23: 223–239

Lipska BK, Swerdlow NR, Geyer MA, Jaskiw GE, Braff DL, Weinberger DR (1995) Neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats causes postpubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. Psychopharmacology 122: 35–43

Lipska BK, Aultman JM, Verma A, Weinberger DR, Moghaddam B (2002) Neonatal damage of the ventral hippocampus impairs working memory in the rat. Neuropsychopharmacology 27: 47–54

Liu WS, Pesold C, Rodriguez MA et al (2001) Down-regulation of dentritic spine and glutamic acid decarboxylase 67 expressions in the Reelin haploinsufficient heterocygous reeler mouse. Proc Natl Acad Sci USA 98: 3477–3482

Mandillo S, Rinaldi A, Oliverio A, Mele A (2003) Repeated administration of phencyclidine, amphetamine and MK-801 selectively impairs spatial learning in mice: a possible model of psychotomimetic drug-induced cognitive deficits. Behav Pharmacol 14: 533–544

Schumacher HE, Oehler J, Jaehkel M (1994) Individual motor activity – relationships to dopaminergic responses. Pharmacol Biochem Behav 48: 839–844

Swerdlow NR, Geyer MA (1998) Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. Schizophr Bull 24: 285–301

Trinh JV, Nehrenberg DL, Jacobsen JP, Caron MG, Wetsel WC (2003) Differential psychostimulant-induced activation of neural circuits in dopamine transporter knockout and wild type mice. Neuroscience 118: 297–310

Weike AI, Bauer U, Hamm AO (2000) Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. Biol Psychaitry 47: 61–70

Weiner I (2003) The «two-headed« latent inhibition model of schizophrenia: modelling positive and negative symptoms and their treatment. Psychopharmacology 169(3–4): 257–297

Tiermodelle für depressive Störungen

Barbara Vollmayr und Fritz A. Henn

Depressive Störungen sind mit bis zu 20% Lebenszeitprävalenz häufige und mit schwerem Leiden einhergehende Erkrankungen. Trotz intensiver Bemühungen der letzten Jahrzehnte sind die Ursachen und Mechanismen der Depression noch weitgehend unbekannt. Das liegt an der Komplexität der Erkrankung und daran, dass molekularbiologische Untersuchungen im menschlichen Gehirn nur sehr begrenzt möglich sind. Tiermodelle dienen dazu, den Bogen vom krankhaft veränderten Verhalten bis zu den molekularen Mechanismen zu schlagen.

Ein ideales Tiermodell der Depression sollte in Ätiologie, Symptomatik, Verlauf und Behandelbarkeit mit der Depression übereinstimmen. Doch bereits die Ätiologie der Depression ist noch weitgehend unbekannt. Nach der Katecholaminhypothese der Depression wurden Tiermodelle konstruiert, indem entweder eine Noradrenalin- oder Serotoninverarmung erzeugt wurde. So ließen sich verschiedene vegetative Symptome der Depression replizieren, da aber diese Modelle auf pathophysiologischen oder pharmakologischen Annahmen und Interventionen beruhen, sind sie ungeeignet zur Beantwortung der Frage, welche molekularen Veränderungen der Depression zugrunde liegen. Für diese Fragestellung muss das Modell ätiologische Validität haben, d. h. Krankheitssymptome müssen beim Tier durch die gleichen Ursachen wie bei der menschlichen Krankheit verursacht werden. Eine Vielzahl von epidemiologischen Untersuchungen zeigt, dass belastende Lebensereignisse depressive Störungen auslösen können. In Tiermodellen mit guter ätiologischer Validität wird daher Stress eingesetzt, um der Depression analoge Verhaltensänderungen zu erzeugen.

Für Tiermodelle der Depression müssen – wie für jedes Tiermodell – Kriterien entwickelt werden, nach denen die Validität des Modells gemessen werden kann (Willner 1995). Für psychiatrische Erkrankungen ist dies schwierig, da die diagnostischen Kriterien zum großen Teil auf der verbalen Mitteilung von Gefühlen und Gedanken sowie auf subjektiven Beurteilungen beruhen und damit prinzipiell nicht im Tiermodell abzubilden sind. Ein zentrales Symptom der Depression ist der Verlust von Interesse und Freude, die **Anhedonie**. Diese kann im Tiermodell als vermindertes Ansprechen auf positive Verstärker wie z. B. süße Lösungen, die für Nager schmackhaft sind, gemessen werden. Außerdem werden zum Vergleich mit der Depression vegetative Symptome herangezogen, z. B. verminderte Aktivität und Konzentration, Verminderungen des Schlafs, des Appetits, des Gewichts und der Libido. Diese haben jedoch den Nachteil mangelnder Spezifität. Überdies können physiologische Veränderungen wie die der Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) im Tier gemessen werden. Schließlich ist ein eindeutiges und spezifisches Ansprechen der Verhaltensänderungen auf antidepressive Behandlung ein wichtiges Validitätskriterium für ein Tiermodell der Depression.

10.14 Erlernte Hilflosigkeit

Das Modell der erlernten Hilflosigkeit ist abgeleitet aus der **kognitiven Theorie von Aaron Beck**, nach der negative Grundannahmen über das Selbst, die umgebende Welt und die Zukunft das Denken, Fühlen und Handeln während der Depression bestimmen. Nach der Theorie der erlernten Hilflosigkeit wird durch das Erlebnis unkontrollierbarer Ereignisse ein Empfinden der eigenen Hilflosigkeit hervorgerufen, und dies hat negative Affekte und passives Verhalten zur Folge, die zur Depression führen bzw. diese verstärken können.

In ihren initialen Experimenten zeigten Seligman und Overmier, dass Hunde, die unkontrollierbarem Schock ausgesetzt worden waren, im späteren Test keinen Versuch mehr unternahmen, dem Schock zu entkommen, was die Autoren mit erlernter Hilflosigkeit interpretierten (Overmier u. Seligman 1967). Das Paradigma der erlernten Hilflosigkeit wurde später für viele Spezies, darunter auch für Nager, validiert. Am besten etabliert und untersucht ist das Paradigma für Ratten (Vollmayr u. Henn 2001).

10.14.1 Verhaltensinduktion bei Tieren und Ähnlichkeit zur Depression

Zur Induktion erlernter Hilflosigkeit wird immer ein unkontrollierbarer und unvorhersehbarer aversiver Stimulus verwendet, z. B. elektrische Reize über die Pfoten oder über den Schwanz. Mit einem **Avoidance- oder Escape-Paradigma** wird die erlernte Hilflosigkeit getestet. Die Autoren verwenden einen Hebel, mit dem die Tiere den Strom beenden können. Alternativ ist ein Test in der Shuttle-Box möglich, der besonders für Mäuse zu empfehlen ist. In einer Shuttle-Box können die Tiere den Strom vermeiden, indem sie durch ein kleines Tor von einem Kompartiment der Box in das andere wechseln.

Tiere ohne vorherige Stressexposition lernen schnell, den Stressor zu vermeiden oder zu beenden, während Tiere nach unkontrollierbarem Stress charakteristische Verhaltensdefizite zeigen. Sollen nachfolgend physiologische Veränderungen mit den Verhaltensänderungen korreliert werden, so ist eine Kontrolle unspezifischer Stresseffekte von großer Bedeutung und für das Modell der erlernten Hilflosigkeit in zwei Variationen möglich:

1. Wird der auslösende unkontrollierbare Stressor nicht zu schwer gewählt, so zeigen nicht alle Tiere die cha-

rakteristischen Defizite, und die Hypothese einer individuell verschiedenen Diathese lässt sich modellieren. Tiere, die nach Stress hilflos wurden, können dann verglichen werden mit Tieren, die trotz Stress nicht hilflos reagieren.
2. Alternativ kann ein so genanntes *yoked design* durchgeführt werden, bei dem jeweils zwei Käfige parallel geschaltet werden. Einem Kontrolltier wird erlaubt, den Strom für beide Käfige auszuschalten. Während das Kontrolltier, das den Strom als kontrollierbar erlebt, praktisch niemals im darauffolgenden Test Hilflosigkeit zeigt, entwickelt sich bei den Tieren im Nachbarkäfig mit identischer, aber unkontrollierbarer Strombelastung erlernte Hilflosigkeit.

Tiere mit erlernter Hilflosigkeit zeigen im Verhalten eine bemerkenswerte Ähnlichkeit zu den diagnostischen **Kriterien für depressive Episoden** (Henn et al. 1993). In Analogie zum Verlust von Freude wurde bei Tieren mit erlernter Hilflosigkeit ein vermindertes Ansprechen auf Verstärker nachgewiesen, das sich in einer verminderten Präferenz für Saccharoselösung und in erhöhten Schwellen bei intrakranialer Selbststimulation manifestiert. Antriebsminderung, Schwäche und Energieverlust können bei hilflosen Tieren als verminderte Leistung unter operanten Bedingungen gemessen werden, wenn die Aufgabe es erfordert, eine Tätigkeit über längere Zeit aufrechtzuerhalten.

Hilflose Tiere zeigen charakteristische Veränderungen des REM-Schlafs, Gewichtsabnahme und verminderte Libido. Darüber hinaus ist die Regulation der HPA-Achse gestört, mit Hyperkortisolämie und Nonsuppression durch Dexamethason. Erlernte Hilflosigkeit hält unbehandelt für mehr als eine Woche an, was gemessen an der kurzen Lebensspanne der Tiere eine lange Zeit bedeutet und daher mit der Dauer depressiver Episoden vergleichbar ist. Nach zwei Wochen beginnt bei einigen Tieren die Spontanremission.

10.14.2 Pharmakotherapie

Erlernte Hilflosigkeit ist mit allen in der Klinik effektiven Behandlungsmethoden behandelbar, also mit **antidepressiver Pharmakotherapie**, aber auch mit **Verhaltenstraining** und **Elektrokrampftherapie** (EKT) (▪ Tab. 10.2). Interessanterweise zeigen sich auch im Modell der erlernten Hilflosigkeit Behandlungseffekte erst nach mehrfacher Gabe über 5–10 Tage, was der bei der Depression beobachteten Wirklatenz entspricht. Längerfristige Lithiumgabe hat einen prophylaktischen Effekt. Akute Benzodiazepingabe oder die Gabe von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH)-1-Rezeptorantagonisten vor der Exposition mit unkontrollierbarem Stress mildern die Verhaltensdefizite nach Stress, höchstwahrscheinlich wegen der Modulation des Stresserlebens und der Stressverarbeitung.

Zur Prüfung der Katecholaminhypothese der Depression wurden zunächst die Veränderungen der aminergen Systeme bei der erlernten Hilflosigkeit untersucht. Hilflose Ratten zeigen eine robuste Aufregulierung der Serotoninrezeptoren (5-HT_{1b}-Rezeptoren) und Serotonintransporter im Hippokampus, während diese im Hypothalamus herunterreguliert werden. Parallel werden während erlernter Hilflosigkeit die hippokampalen β-Rezeptoren hochreguliert, und die Sensitivität der Adenylatcyclase für Stimulation mit Noradrenalin steigt. Durch antidepressive Behandlung, auch durch Verhaltensmodifikation, sind diese Veränderungen reversibel. Interessanterweise reduzieren auch selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) und Mianserin die erhöhten β-Rezeptoren im Modell der erlernten Hilflosigkeit, obwohl diese Pharmaka bei gesunden Tieren keine adaptive Veränderung der β-Rezeptoren hervorrufen.

Dies belegt die Wichtigkeit, pathophysiologische und pharmakologische Hypothesen an Tiermodellen und nicht nur an gesunden Tieren zu überprüfen. Mehrere Untersuchungen belegen darüber hinaus die Beteiligung des opioidergen Systems an der Entwicklung und Remission der erlernten Hilflosigkeit, was im Hinblick älterer Befunde, die eine antidepressive Wirkung von Opioiden nahelegen, von besonderem Interesse sein könnte.

10.15 Chronischer Stress

Das erste chronische Stressmodell der Depression wurde von Katz entwickelt (Katz 1981). Er setzte Ratten über 21 Tage relativ schweren Stressoren wie elektrischem Strom, Immobilisation und Schwimmen im kalten Wasser aus. Die Tiere zeigten daraufhin Beeinträchtigungen in der Reagibilität auf positive Reize (z. B. verminderte Präferenz für Saccharoselösung) und negative Reize (geringere Hyperaktivität in Reaktion auf leichte Stressoren wie akustische Reize) und eine Erhöhung der basalen Kortikosteronspiegel. Mit Monoaminoxidase(MAO)-Inhibitoren und Amitriptylin ließen sich diese stressinduzierten Veränderungen behandeln.

10.15.1 Modell des chronisch milden Stresses

In der Folge strebte Willner (Willner 1997) ein experimentelles Design mit mehr Ähnlichkeit zur menschlichen Depression an. Er verwendete mildere Stressoren über längere Zeit. Im Modell des chronisch milden Stresses werden die Tiere für bis zu drei Monate mit wechselndem Stress belastet, wie z. B. nasser Einstreu, beschränktem Zugang zu Futter und Wasser, wechselnden Käfigpartnern, unbekannten Objekten im Käfig, Unregelmäßigkeiten in der Tag-/Nachtbeleuchtung und Lärmbelastung.

Tab. 10.2. Wirksamkeit von antidepressiven Behandlungsstrategien in verschiedenen Tiermodellen der Depression

Behandlungsart	Erlernte Hilflosigkeit	Chronisch milder Stress	Psychosozialer Stress beim Tupaia	Schwimmtest nach Porsolt
Trizyklische Antidepressiva				
Amitriptylin	+	+		
Nortryptilin				+
Imipramin	+	+		+
Desipramin	+	+		+
Clomipramin	+		+	+
Doxepin	+			
Tetrazyklische Antidepressiva				
Maprotilin				+
Mianserin	+			+
SSRI				
Fluoxetin	+	+		+
Fluvoxamin	+	+	+	
Paroxetin				+
Citalopram		+		+
MAO-Hemmer				
Pargylin	+			
Tranylcypromin	+			
Moclobemid		+		
Weitere Wirkstoffe und andere Therapien				
Reboxetin				+
Tianeptin			+	
Venlafaxin		+		+
Bupropion				+
Nomifensin				+
Hyperforin	+			+
Lithium (prophylaktisch)	+			
EKT	+	+		
Verhaltenstraining	+			
Opiate	+			
δ-Opioidagonisten				+
κ-Antagonisten				+
β-Agonisten	+			
Nimodipin	+			
NK_1-Antagonisten			+	+
BDNF	+			+
CREB-Stimulanzien	+			

EKT Elektrokrampftherapie, *NK* Neurokinin, BDNF *brain-derived neurotrophic factor*, CREB *cAMP response element binding protein*
leere Felder: nicht untersucht

Willners Gruppe ist die Entwicklung **valider Analoga zur depressiven Kernsymptomatik** im Tiermodell zu verdanken. Der Hauptfokus des Modells liegt auf dem Nachweis der Anhedonie in Analogie zum Verlust von Freudfähigkeit als zentralem Symptom der Depression. Tiere, die chronisch mildem Stress ausgesetzt waren, zeigen eine verminderte Präferenz von süßen Lösungen wie Saccharose oder Saccharin, was als Ausdruck der Anhedonie gewertet wird. Außerdem geben erhöhte Schwellen für Gehirnstimulation und verminderte Platzkonditionierung Hinweise auf eine verminderte Reaktivität positiven, aber auch negativen Reizen gegenüber.

Das Verhalten von Tieren, die chronisch mildem Stress ausgesetzt waren, ähnelt in vielem den Symptomen der menschlichen Depression, wie z. B. eine Verminderung der lokomotorischen Aktivität, Gewichtsverlust, Verminderung sexuellen Verhaltens und dem Menschen sehr ähnliche Schlafstörungen mit verkürzter REM-Latenz und vermehrten REM-Episoden. Die Verhaltensänderungen nach chronisch mildem Stress halten über einige Wochen an und spiegeln daher den Verlauf depressiver Episoden gut wider.

10.15.2 Pharmakologie

Auch pharmakologisch ist das Modell des chronisch milden Stresses sehr gut untersucht. Zahlreiche tri- und tetrazyklische Antidepressiva, SSRI und MAO-Hemmer sowie EKT haben sich als wirksam erwiesen, um die Anhedonie der Ratten nach chronisch mildem Stress zu behandeln (◘ Tab. 10.2).

Chronisch milder Stress ruft eine Hyperaktivität der HPA-Achse mit Hypertrophie der Nebennieren und erhöhten Kortikosteronspiegeln hervor. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Veränderungen der Neurotransmittersysteme in Reaktion auf chronisch milden Stress: Er führt zu Anstiegen von adrenergen β-Rezeptoren und 5-HT_{1A}- sowie 5-HT_2-Rezeptoren im frontalen Kortex, im Hippokampus und im Hypothalamus, die durch antidepressive Behandlung reversibel sind.

Da die Wirkung von Antidepressiva durch Racloprid blockiert werden kann, wurde die Beteiligung von dopaminergen Rezeptoren postuliert. Dafür spricht auch eine Verminderung limbischer D_2-Rezeptoren nach chronisch mildem Stress, die durch antidepressive Behandlung rückgängig gemacht werden kann. Ratten, die chronisch mildem Stress ausgesetzt waren, zeigen ein Defizit in der Reagibilität des opioidergen Systems, nämlich verminderte Anstiege von *met-enkephalin-like material* im Nucleus accumbens in Reaktion auf ein Männchen desselben Stamms.

10.15.3 Chronisches Stressmodell für die Maus

Zur Überprüfung molekularer Hypothesen zur Pathogenese der Depression sind **Mausmodelle der Depression** dringend notwendig. Mit ihnen können die verhaltensbiologischen Konsequenzen von genetischen Modifikationen wie Knock-out oder Knock-in untersucht werden. Mit dem Ziel, ein chronisches Stressmodell für die Maus zu entwickeln, wurden Mäuse über vier Wochen relativ schweren Stressoren wie Rattenexposition und Immobilisation ausgesetzt (Strekalova et al. 2004).

Die Verhaltensanalyse zeigte eine »depressive« Symptomatik in einem Teil der Tiere, die sich in verminderter Saccharosepräferenz, vermehrtem Treibenlassen im Schwimmtest nach Porsolt (▶ 10.17) und in verminderter explorativer Aktivität äußerte. Die Vulnerabilität für stressinduzierte Anhedonie wurde von einem unterlegenen Verhalten gegenüber einem feindlichen Männchen, das in den Käfig gesetzt wurde, vorhergesagt.

10.16 Psychosozialer Stress beim Tupaia

Psychosozialer Stress hat sich als besonders bedeutsam für die **Auslösung von depressiven Episoden** erwiesen und kann mit Tupaias (Spitzhörnchen), einer Säugertiergattung, die den Primaten ähnelt, in einem natürlicherweise relevanten und differenzierten Verhalten modelliert werden (Fuchs u. Flugge 2002).

Männliche Tupaias haben ein ausgeprägt territoriales Verhalten. Wenn zwei Männchen gemeinsam gehalten werden, entwickelt eines dominantes, das andere unterlegenes Verhalten. Wenn das unterlegene Tier täglich über visuellen und olfaktorischen Kontakt mit dem dominanten Männchen stressexponiert ist, so zeigt es ein differenziertes Verhalten, das Ausdruck von Anhedonie und Antriebsminderung – den essenziellen diagnostischen Kriterien der Depression – sein könnte: verminderte lokomotorische Aktivität und verminderter Aktionsradius mit dem Bestreben, den größtmöglichen Abstand zum dominanten Männchen einzuhalten, verminderte Fellpflege und vermindertes Markieren des Territoriums. Darüber hinaus ähneln umschriebene kognitive Störungen und deutliche vegetative Veränderungen mit Störungen des Schlafmusters und Gewichtsverlust der depressiven Symptomatik. Der psychosoziale Stress beim Tupaia stellt daher ein sehr viel versprechendes Tiermodell für die Depression dar.

Infolge des psychosozialen Stresses finden sich dauerhafte Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie ausgeprägte endokrine Symptomatik mit langfristiger Hyperaktivität der HPA-Achse und Veränderungen der Kortikosteroid- und CRH-Rezeptoren in der Hypophyse und im limbischen System. Außerdem kommt es zu zahlreichen Veränderungen der zentralen monoaminergen Systeme. Unter Gabe von Antidepressiva sind die Störungen nach chronischem Stress reversibel (◘ Tab. 10.2).

Der Befund einer verminderten Dendritensprossung von Tupaias, die chronisch psychosozialem Stress exponiert waren, war wegweisend für die Entwicklung neuerer Theorien zur Verminderung der strukturellen Plastizität während Depressionen. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass die Neurogenese im Gyrus dentatus nach psychosozialem Stress vermindert ist und durch Antidepressiva wieder normalisiert wird. Besonders interessant sind Befunde, nach denen Gehirnmetaboliten in der NMR-Spektroskopie bei depressiven Patienten und stressexponierten Tupaias gleichsinnig erniedrigt sind, da im Tiermodell die molekularen Grundlagen der Veränderungen in nichtinvasiven bildgebenden Verfahren untersucht werden können.

10.17 Schwimmtest nach Porsolt

Der Schwimmtest nach Porsolt hat eine gute **Prädiktionskraft** für die antidepressive Wirkung eines Pharmakons und ist mit viel weniger Aufwand durchzuführen als die vorgenannten Tiermodelle, sodass er zur Prüfung potenzieller Antidepressiva sehr weit verbreitet ist (Lucki 1997). Es handelt sich jedoch nicht um ein Tiermodell im eigentlichen Sinn, sondern eher um einen Screening-Test, da die Tiere keine länger andauernden Verhaltensänderungen in Analogie zur Depression zeigen und die pharmakologische Wirkung ohne Latenz akut messbar ist.

Am ersten Tag schwimmt das Tier (Maus oder Ratte) für 10–15 min in einem Zylinder, aus dem es nicht entkommen kann. Die Tiere schwimmen zunächst schnell am Rand des Zylinders und versuchen, einen Ausgang zu finden oder den Rand mit schnellen, strampelnden Bewegungen zu überwinden. Nach einigen Minuten lernen die Tiere eine Kraft sparende Haltung und liegen dann einen großen Teil der Zeit fast bewegungslos im Wasser (*floating*). Dieses Verhalten wird als »verzweifeltes Aufgeben« (*behavioral despair*) interpretiert. Am zweiten Tag wird über fünf Minuten beobachtet, welchen Anteil der Zeit das Tier bewegungslos ist, schwimmt oder versucht zu klettern.

Bereits nach akuter oder subchronischer (d. h. dreimalig über einige Stunden) Gabe von Antidepressiva ist eine deutliche Verminderung des bewegungslosen Treibenlassens zugunsten von Schwimmen oder Kletterbewegungen zu messen.

Literatur

Fuchs E, Flugge G (2002) Social stress in tree shrews: effects on physiology, brain function, and behavior of subordinates. Pharmacol Biochem Behav 73: 247–258

Henn FA, Edwards E, Muneyyirci J (1993) Animal models of depression. Clin Neurosci 1: 152–156

Katz RJ (1981) Animal model of depression: effects of electroconvulsive shock therapy. Neurosci Biobehav Rev 5: 273–277

Lucki I (1997) The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. Behav Pharmacol 8: 523–532

Overmier JB, Seligman ME (1967) Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. J Comp Physiol Psychol 63: 28–33

Strekalova T, Spanagel R, Bartsch D, Henn FA, Gass P (2004) Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration. Neuropsychopharma 29: 2007–2017

Vollmayr B, Henn FA (2001) Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. Brain Res Brain Res Protoc 8: 1–7

Willner P (1995) Animal models of depression: validity and applications. Adv Biochem Psychopharmacol 49: 19–41

Willner P (1997) Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10–year review and evaluation. Psychopharmacology (Berl) 134: 319–329

Tiermodelle für Angststörungen

Alexandra Wigger und Rainer Landgraf

Angsterkrankungen liegen Mechanismen normaler Angst zugrunde, die psychopathologisch entgleist sind (Rosen u. Schulkin 1998). Da Patienten mit psychiatrischen Auffälligkeiten der Forschung nur in sehr begrenztem Maße zugänglich sind, werden grundlegende neurobiologische Kontrollmechanismen an anderen Spezies – vorwiegend Nagern – untersucht und die Erkenntnisse daraus auf den Menschen übertragen. Zunächst ist es durchaus vertretbar, Angsttests an «normalen« Tierpopulationen zu nutzen, um Effekte diverser Manipulationen oder pharmakologischer Behandlungen zu analysieren. Interessiert man sich jedoch für grundlegende Mechanismen der Angst und die beteiligten neuronalen Systeme, um letztlich eine kausale Therapie psychiatrischer Erkrankungen zu ermöglichen, so erscheint es sinnvoller, dies an Modellen mit durch Manipulation erzeugten oder angeborenen Angststörungen zu untersuchen. Diesbezügliche Tiermodelle haben das Kriterium zu erfüllen, einen oder mehrere wesentliche, d. h. klinisch relevante, Endophänotypen der Angst zu simulieren.

10.18 Unkonditionierte Angsttests

Ein Großteil der sich an Angstverhalten orientierenden Testparadigmen nutzt die angeborene Aversion von Nagern vor offenen, erleuchteten Arealen, in denen sie potenziellen Prädatoren und anderen Gefahren ungeschützt ausgesetzt sind. Verminderte Exploration solcher aversiver Kompartimente wird als **Angstverhalten** interpretiert und quantifiziert. Diese angstbezogenen Verhaltensindizes implizieren jedoch eine mögliche Kontamination durch Lokomotionseffekte. Weniger prägnant ist dieser Einfluss in Testsituationen, die auf andere defensive Verhaltensweisen, wie z. B. das Vergraben aversiver Gegenstände, gerichtet sind. Einige wenige Paradigmen orientieren sich auf Sozialverhalten, das durch Emotionalität beeinflusst wird. Je aktiver ein Tier sich in der sozialen Konfrontation verhält, desto weniger ängstlich ist es. Doch auch hier spielen primär angstunabhängige Unterschiede im Bewegungs- und Explorationsdrang eine interferierende Rolle. Eine lokomotionsunabhängige Konstellation, und daher besonders hervorzuheben, stellt die **neonatale Ultraschallvokalisation** dar, bei der die Ruffrequenz von der Mutter separierter Jungtiere eine Maßzahl für deren Emotionalität darstellt.

Elevated plus-maze

Der Elevated-plus-maze-Test (Hogg 1996) basiert auf dem Erzeugen einer Konfliktsituation zwischen angeborener Scheu vor offenen und erhöhten Flächen und der Motivation, eine neue Umgebung zu explorieren. Die Testapparatur besteht aus einer kreuzförmigen Plattform (vier Arme von je 50 cm Länge und 10 cm Breite, verbunden durch eine 10 × 10 cm neutrale Zone), die sich in ca. 70 cm Höhe über dem Boden befindet. Die beiden gegenüberliegenden geschlossenen Arme sind durch ca. 40 cm hohe Seitenwände begrenzt; die offenen Arme weisen einen nur 0,5 cm hohen Rand auf. Die Apparatur wird mit einer durchschnittlichen Lichtintensität von 40–250 lux ausgeleuchtet, wobei geschlossene Arme mit Rotlicht und offene Arme mit Weißlicht bestrahlt werden. Während der 5-min-Testperiode wird der Zeitanteil, den die Tiere in den offenen Bereichen verbringen, bzw. die Eintritte in diese als ein Maß für die Ängstlichkeit quantifiziert. Die Anzahl der Eintritte in geschlossene Arme gilt als ein Index für lokomotorische Aktivität.

Open field

Das *open field* besteht aus einer hell erleuchteten Testarena (bei Ratten ca. 60 × 60 cm), der das Tier für eine Dauer von ca. 15 min, beginnend in der Mitte, exponiert wird. Die angeborene Scheu vor offenen Flächen (Angst) mindert die Motivation, die neue Umgebung zu explorieren (Neugier). Messparameter sind sowohl die Exploration des Areals (zentrale vs. Randbereiche, Laufstrecke, *rearings*) als auch eindeutige Angstindizes (Immobilität, *freezing*). Auch die Latenz bis zum Verlassen des Zentralbereiches und die Defäkationsrate werden durch Emotionalität beeinflusst, gelten jedoch nicht als vertrauenswürdiges Maß für Angstverhalten (Ramos u. Mormède 1998).

Black/white box

Die *black/white box* besteht aus einem weißen, hell erleuchteten (aversiven) und einem dunklen (protektiven) Kompartiment. Diese sind durch einen kleinen Durchgang, durch den sich das Tier während einer Testdauer von 10 min frei bewegen kann, miteinander verbunden. Anzahl der Wechsel zwischen den Kompartimenten und Aufenthaltsdauer im erleuchteten Areal werden als vertrauenswürdige Angstparameter anerkannt und zuzüglich allgemeiner Lokomotionsparameter automatisch registriert.

Defensive withdrawal

Einem *open field* ist eine kleine Kammer, die eine Rückzugsmöglichkeit bietet, angeschlossen. Tiere, die zuvor an das *open field* habituiert wurden, werden in die Rückzugskammer platziert und erhalten unmittelbar danach Zugang zum *open field*. Während der zehnminütigen Testdauer werden die Latenz bis zum ersten Eintritt und die Anzahl der Eintritte in das *open field*, die Aufenthaltsdauer im jeweiligen Kompartiment sowie die lokomotorische Aktivität quantifiziert.

Modified holeboard

Das *modified holeboard* (mHB) (60 × 20 cm; Ohl et al. 1998) ermöglicht die kombinierte Untersuchung von Kognition, Exploration, Lokomotion, Motivation und Angstverhalten. In eine PVC-Box (100 × 50 × 50 cm) ist mittig ein Bord mit 23 Löchern (1,5 cm Durchmesser, durch leicht bewegliche Deckel verschlossen) platziert, das das zentrale Areal eines *open field* repräsentiert. Zusätzlich kann die Box durch ein angegliedertes Kompartiment (50 × 50 cm) erweitert werden, in dem die Sozialpartner des zu testenden Tieres platziert werden können. Die Grundfläche des äußeren Areals ist durch Linien unterteilt. Routinemessungen während der fünfminütigen Testdauer erfassen die Latenz bis zur ersten Exploration eines Lochs, die Anzahl der besuchten Löcher und die Gesamtzeit, die ein Tier zur Exploration benötigt (gerichtete Exploration). Weiterhin werden die Latenz bis zum ersten Betreten des mHB und die prozentual dort verbrachte Zeit (Angstparameter) sowie der Zeitanteil, der in Gruppenkontakt verbracht wurde (soziale Affinität), registriert. Auch eigene Körperpflege (*self-grooming* als Indikator für Erregung, *arousal*) sowie die Anzahl an Linienübertritten (Lokomotion) und *rearings* (allgemeine Exploration) werden dokumentiert.

10

Marble burying

Mäuse neigen dazu, unbekannte Objekte (z. B. Glasmurmeln) zu vergraben, die in ihren Käfig platziert werden. Vermindertes oder verzögertes Vergraben durch Behandlung mit Benzodiazepin und Fluoxamin indiziert anxiolytische Effekte; jedoch ist die Effizienz einer chronischen Behandlung fraglich (Borsini et al. 2002).

Induced freezing

Die Tiere werden einem aversiven Stimulus ausgesetzt, z. B. Lärm oder einem dominanten Männchen (*social defeat*), und die Dauer der Freezing(Immobilitäts-)Reaktion wird als ein Index für Angstverhalten registriert. Wichtig ist der Unterschied zu Parametern, die generelle Aktivität aufzeigen (z. B. *rearing* und *grooming*).

Hyperneophagie

Über Nacht futterdeprivierte Tiere werden auf eine kleine, erhöhte und flexibel gelagerte Fütterungsplattform aus dünnem Plexiglas gesetzt. In der Mitte der Plattform wird ein kleines Gefäß mit herkömmlichem Futter platziert. Am Nachmittag werden die Tiere mit unbekanntem, jedoch schmackhaftem Futter konfrontiert; üblicherweise wird süßer Mais verwendet. Die Latenzzeit bis zur Aufnahme des gewohnten Futters bzw. des süßen Mais auf der Fütterungsplattform wird als Angstindex registriert.

Play-fighting

Juvenile Tiere werden nach dem Absetzen isoliert gehalten, um ihre Motivation nach Sozialkontakt zu steigern. Der Test findet am 33. Lebenstag zu Beginn der Dunkelphase unter Infrarotbeleuchtung statt. Jeweils zwei Tiere gleichen Geschlechts werden zusammengebracht und das spielerische Kampfverhalten (z. B. Unterwerfung, Schnüffeln, Aufreiten) 10 min lang aufgezeichnet (Vanderschuren et al. 1995).

Kompetitives Trinkverhalten

Dieser Test richtet sich ebenfalls auf Dominanzverhalten. Nach einer Wasserdeprivationsphase (24–48 h) wird zwei adulten, gleichgeschlechtlichen Tieren eine Wasserflasche angeboten. Das dominante Tier wird sich durchsetzen und entsprechend länger an der Flasche trinken. Das Trinkverhalten (absolute Trinkdauer der einzelnen Tiere, Anzahl der Trinkversuche und Trinklatenz) wird während der ersten 10 min aufgezeichnet.

Soziale Interaktion

Dieser Test (File 1980) basiert auf der Beobachtung, dass die Zeit, welche Paare gleichgeschlechtlicher Nager mit Sozialverhalten verbringen, von der Aversivität der Umgebung und der Ausprägung der angeborenen, basalen Angst (*trait anxiety*) abhängig ist. Soziale Interaktion wird u. a. durch starke Beleuchtung und Novität der Umgebung gehemmt. Zwei Tiere der gleichen Behandlungsgruppe werden 5–10 Tage lang sozial isoliert (Einzelhaltung) und danach für 10 min in einer bereits habituierten Testarena (weiß, 54 × 36 × 27 cm, ca. 40 lux) zusammengebracht. Die Tiere sollten ein ausgewogenes Kräfte- und somit Dominanzverhältnis aufweisen und einander nicht bekannt sein. Registrierbare Parameter sind

- aktive soziale Interaktion: Beschnüffeln, Nachfolgen, *grooming*, Treten, Aufreiten, Bespringen, Ringen, Boxen, über- und untereinander Hindurchkrabbeln von Artgenossen,
- passive soziale Interaktion: Sitzen oder Liegen unter Körperkontakt sowie Zeiten ohne soziale Interaktion (Exploration der nichtsozialen Umgebung, *self-grooming*, Defäkationsrate),
- ist der Boden der Testarena durch Linien unterteilt, kann zusätzlich die Lokomotion (Anzahl der Linienübertritte) erfasst werden.

Interessanterweise sind Versuche, diesen Test in Mauslinien zu etablieren, aufgrund der hohen Aggressionsbereitschaft von Mäusen fehlgeschlagen.

Beobachtung im Heimkäfig

Für Messungen basaler Angst (*trait anxiety*) werden Nager an aufeinanderfolgenden Tagen in ihrem Heimkäfig möglichst in Gruppenhaltung (sozialer Verbund) in der ersten Stunde der Aktivitätsphase (unter Rotlichtbedingungen) beobachtet. Für jedes einzelne Tier werden folgende Parameter aufgenommen: Kämpfen, Drohverhalten, soziale Körperpflege, *rearing*, Schnüffeln, Vergraben,

eigene Körperpflege, Schlaf bzw. Ruhe, Futter- und Wasseraufnahme.

Stressinduzierte Hypothermie

Das Testparadigma der stressinduzierten Hypothermie (SIH) reflektiert physiologische Reaktionen auf milde Stressoren (Chen u. Herbert 1995) und reagiert sensitiv auf Behandlung mit anxiolytischen Substanzen. Mäuse werden am Tag vor dem Experiment isoliert. Am Testtag wird exakt 5 min nachdem der Experimentator den Testraum betreten hat, die rektale Temperatur (T_1) gemessen. Die Maus wird dann in den Käfig zurückgebracht, und exakt 10 min später wird erneut die rektale Temperatur (T_2) ermittelt. Der milde Stressor des Handlings und die Einführung der Temperatursonde induziert eine hypothermische Reaktion (SIH), die durch den Wert $T_2 - T_1$ reflektiert wird.

Schwimmstress (*forced swimming*)

Diese Behandlung stellt einen starken psychischen und physischen Stressor dar, der mit unterschiedlichen Strategien bewältigt werden kann. Ein transparenter Acrylglaszylinder (ca. 60 cm Höhe, 40 cm Durchmesser) wird bis zu einer Höhe von 40 cm mit Wasser (19–21 °C) gefüllt. Während der Expositionsdauer (6–10 min) werden – neben normalem Schwimmen (alle Pfoten unter der Wasseroberfläche, Tauchen) – die Zeitdauer von aktivem (*struggling*: Kämpfen, Vorderpfoten des Tieres durchbrechen die Wasseroberfläche) und passivem (*floating*: völlige Immobilität des Tieres) Bewältigungsverhalten erfasst. Dieser Test richtet sich eher auf depressionsartiges denn auf Angstverhalten, zeigt jedoch deutlich die Komorbidität von Angst- und depressionsartigem Verhalten auf.

Postnatale Ultraschallvokalisation

Dieser fünfminütige Test nutzt das angeborene Verhalten von Jungtieren (11.–14. postnataler Tag), während der Trennung von der Mutter und in eine aversive Umgebung (gekühlte Glasfläche) platziert, im Ultraschallbereich zu vokalisieren. Er bietet damit die Möglichkeit, schon in den ersten Lebenstagen eine Maßzahl für die Emotionalität eines Tieres zu erhalten (Insel et al. 1986). Je ängstlicher ein Jungtier ist, desto höher ist seine Rufhäufigkeit, die über ein frequenzmodulierendes Richtmikrofon (Frequenzbereich ca. 40 kHz) registriert wird. Validiert wurde diese Interpretation durch eine Verminderung der Rufhäufigkeit nach Applikation anxiolytischer Pharmaka (Winslow u. Insel 1991) sowie durch eine Erhöhung nach anxiogener Behandlung (Insel u. Harbaugh 1989). Dieses Verhalten besteht nur in den ersten beiden Lebenswochen und verschwindet nach dem Öffnen der Augen.

10.19 Manipulationen zur Erzeugung von Angststörungen

Das Forschungsinteresse an basalen und kausalen Mechanismen von Emotionalität und Angstverhalten sowie deren Entgleisungen lässt Tiermodelle zweckmäßig erscheinen, die eine dauerhaft veränderte Angstdisposition aufweisen. Das Studium von *trait anxiety* (generelle Prädisposition) ist also in diesem Fall attraktiver als das der *state anxiety* (induziert durch einen akuten anxiogenen Stimulus), zudem sich so Nebeneffekte der Stressorexposition auf physiologische Parameter, die nicht mit dem Angstverhalten per se assoziiert sind, vermeiden lassen.

Da die Disposition für Angsterkrankungen häufig schon in frühen Entwicklungsstadien geprägt wird, haben Manipulationen in der peripartalen Phase das Potenzial, Tiermodelle zu generieren, die *face validity*, *construct validity* und *predictive validity* aufweisen:

- **Pränataler Stress:** Die Untersuchung der entwicklungsbiologischen Determinanten der Emotionalität, speziell der vorgeburtlichen Einflüsse auf das zentrale Nervensystem, kann Aufschluss über kausal involvierte Hirnregionen und Neurotransmittersysteme geben. So kann z. B. Stress während der Trächtigkeit persistent anxiogene Effekte auf den Nachwuchs ausüben (Weinstock 1997).
- **Postnatale Separation:** Auch postnatale Einflüsse können die Angstdisposition von Säugetieren dauerhaft verändern (z. B. das Early-loss-Syndrom). So bewirkt tägliches 15-minütiges Handling (Fürsorge) von Jungtieren während der ersten drei Lebenswochen bei Ratten eine persistente Reduktion des Angstverhaltens, die sich noch beim adulten Tier in vermehrter Exploration der offenen Areale des *open field* und der *elevated plus-maze* (s. oben) äußert (Meaney et al. 1985). Im Gegensatz dazu zeigten adulte Tiere, die im gleichen postnatalen Zeitraum täglich vom Muttertier getrennt wurden (mütterliche Deprivation, 3–10 h), eine gesteigerte Angstdisposition (Wigger u. Neumann 1999).

10.20 Zuchtmodelle für Angststörungen

Eine weitere Methode zur Generierung von Individuen mit a priori veränderter Emotionalität (*trait anxiety*) ist die **bidirektionale, selektive Züchtung** auf den gewünschten psychopathologischen Endophänotyp. Dieser Ansatz trägt der Prämisse Rechnung, dass Angst und Angststörungen gleichermaßen durch Erfahrung und genetische Prädisposition determiniert werden (Plomin u. Crabbe 2000; Gispen-de Wied u. Jansen 2002; Clement et al. 2002). Eine solche Zuchtstrategie erlaubt es, aus der Grundgesamtheit einer Population mit der vielfältigen

Verteilung und Vererbung von Endophänotypen diejenigen Extreme zu selektieren und zu züchten, die einen optimalen Zugang zu Korrelaten der Angst ermöglichen. Dabei können Kontaminationen durch nicht primär mit Emotionalität assoziierten Eigenschaften, wie sie bei Stressorexposition bzw. Inter-strain-Vergleichen auftreten, minimiert oder vermieden werden.

Ein weiteres Argument für bidirektionale selektive Zucht ist, dass Angstverhalten ein polygenes Merkmal repräsentiert und durch eine Vielzahl von Parametern reguliert wird. Die Involvierung einzelner Gene bzw. Genprodukte kann durch deren selektive Manipulation, z. B.

- Knock-out,
- Antisense-Targeting,
- Antagonistenbehandlung,
- adenoassoziierte virale Ansätze

im Sinne einer Bottom-up-Strategie untersucht werden. Der komplementäre Ansatz, einen robusten und extremen Verhaltensphänotyp zu kreieren und in diesem nach neurobiologischen und genetischen Korrelaten einer Angststörung zu suchen (Top-down-Strategie), macht es möglich, zerebrale Netzwerke zu identifizieren, die kausal in *trait anxiety* involviert sind. Die Charakterisierung neurobiologischer, neuroendokriner und molekulargenetischer Korrelate lässt langfristig Impulse für eine kausale Therapie von Angststörungen erwarten. In diesem Sinne haben an Zuchtmodellen gewonnene Erkenntnisse über den heuristischen Impakt hinaus einen klaren klinischen Bezug.

10.20.1 HAB/LAB-Angstzuchtratten

HAB/LAB-Tiere (HAB/LAB: *high versus low anxiety-related behaviour*) sind bidirektional selektierte Wistar-Rattenlinien, die auf Angstverhalten (*trait anxiety*, mit *elevated plus-maze* als Selektionskriterium; ▶ 10.18) gezüchtet wurden (Landgraf u. Wigger 2003; Landgraf et al. 2006). In HAB-Ratten ist eine hohe, in LAB-Ratten eine niedrige **Angstdisposition genetisch fixiert** (geringe bzw. hohe Exploration der offenen Arme). Die Verhaltensextreme der beiden Linien konnten in einer Vielfalt gängiger Angsttests, bei allen Altersstufen und in verschiedenen Labors bestätigt werden. HAB-Ratten zeigen eine geringere Exploration der zentralen Zone im *open field* und im aversiven Kompartiment der *black/white-Box* (▶ 10.18). Schon neugeborene HAB-Tiere weisen *trait anxiety* auf und rufen im Ultraschallvokalisationstest mit höherer Häufigkeit nach der Mutter. Untersuchungen des Sozialverhaltens (soziale Interaktion, *play-fighting*, kompetitives Trinkverhalten; ▶ 10.18) zeigen Aktivität/Dominanz bei LAB- und Passivität/Subordination bei HAB-Tieren.

Die radiotelemetrische Messung von Körpertemperatur, lokomotorischer Aktivität sowie Nahrungs- und Wasseraufnahme hingegen zeigt keine linienspezifischen Unterschiede auf. Ergebnisse wie diese unterstreichen die Selektivität der Zuchtstrategie auf *trait anxiety*.

Im *forced swimming* (▶ 10.18) – einem Modell für «depressives« Verhalten – bevorzugen HAB-Tiere eine passive (hohe Immobilität, *floating*), LAB-Tiere jedoch eine aktive (maßgeblich *struggling*) Bewältigungsstrategie und weisen so eine Komorbidität von Angststörung und «Depression« auf, wie sie aus der psychiatrischen Klinik bekannt ist.

Auch die **neuropharmakologische Charakterisierung** der HAB-Ratten zeigte klinisch relevante Parallelen auf. Untersuchungen bei psychiatrischen Patienten zufolge ist eine erhöhte Angstdisposition häufig mit einer Dysregulation der HPA-Achse verbunden (Holsboer 1989), wie sie auch bei HAB-Ratten vorliegt. Weiterhin fand man sowohl bei Patienten (Hardan et al. 1999) als auch bei HAB-Ratten Veränderungen der peripheren Freisetzung von Prolaktin, die vermutlich eine veränderte Aktivität zerebraler dopaminerger und serotonerger Neurone widerspiegelt. Nähere Untersuchungen der zentralen Regulationsebene der HPA-Achse an HAB/LAB-Tieren ergab eine kausale Beteiligung endogenen Vasopressins im Hypothalamus (mRNA-Expression, zellulärer Peptidgehalt und zentrale Freisetzung; Wigger et al. 2004) an dem ängstlich/depressiven Phänotyp der HAB-Ratten, dem ein Polymorphismus des Vasopressingens zugrunde liegt (Murgatroyd et al. 2004). Kürzlich etablierte HAB/LAB-Angstzuchtmäuse bestätigen im Wesentlichen die an Ratten erhaltenen Ergebnisse zu neurobiologischen Korrelaten des Angstverhaltens (Krömer et al. 2005; Landgraf et al. 2006).

10.20.2 Zucht auf Ultraschallvokalisation

Die selektive Zucht von Ratten auf die Ultraschallvokalisationshäufigkeit Neugeborener (Dichter et al. 1996) konnte zeigen, dass dieser Verhaltensparameter genetisch determiniert ist und zudem in Zusammenhang mit Angstverhalten steht. Ratten, die auf vermehrte Vokalisation gezüchtet wurden, demonstrierten als adulte Tiere eine verminderte Exploration der offenen Arme der *elevated plus-maze*.

10.20.3 Roman-high/low-avoidance-Ratten

Besonders die Roman-high/low-avoidance-Ratten (RHA- bzw. RLA-Ratten) wurden bezüglich **neuroendokriner und genetischer Korrelate des Vermeidungsverhaltens** exzellent charakterisiert. Vielleicht durch die Tatsache, dass *trait anxiety* nicht der Fokus des Zuchtprotokolls war, zeigen jedoch Inzucht-Roman-Ratten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich Indizes von Angstverhalten.

Während signifikante Unterschiede im Angstverhalten in einer Vielfalt von Angsttests mit Inzucht (Escorihuela et al. 1999) und Auszucht (Driscoll et al. 1998) berichtet wurden, waren die Elevated-plus-maze-Daten eher inkonsistent (Escorihuela et al. 1999; Steimer u. Driscoll 2003). Driscoll et al. (2007) stellen den RLA-Ratten als Angstmodell die RHA-Tiere als »*sensation sneekers*« gegenüber. Beide Linien reflektieren demnach diametral entgegengesetzte »Persönlichkeitstypen«, wobei die Verhaltensstrategie von RHA-Ratten primär auf Aktivität, Impulsivität, Aggressivität und Alkoholpräferenz orientiert ist.

Auf weitere Rattenzuchten, die ebenfalls auf Extreme in Vermeidungsverhalten (Syracuse-Ratten: Brush 2003; Hatano-Ratten: Ohta et al. 1999) bzw. in 5-HT_{1A}-Rezeptorunterschieden (HDS/LDS-Ratten: Overstreet et al. 2003) ausgerichtet sind, jedoch auch assoziierte Unterschiede in Angst- und Depressionsverhalten aufweisen, soll hier nicht detailliert eingegangen werden.

Literatur

Borsini F, Podhorna J, Marazziti D (2002) Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? Psychopharmacology; 163: 121–141
Brush FR (2003) The Syracuse strains, selectively bred for differences in active avoidance learning, may be models of genetic differences in trait and state anxiety. Stress 6: 77–85
Chen X, Herbert J (1995) Regional changes in c-fos expression in the basal forebrain and brainstem during adaptation to repeated stress: correlations with cardiovascular, hypothermic and endocrine responses. Neuroscience 64: 675–685
Clement Y, Calatayud F, Belzung C (2002) Genetic basis of anxiety-like behaviour: a critical review. Brain Res Bull 57: 57–71
Dichter GS, Brunelli SA, Hofer MA (1996) Elevated plus-maze behaviour in adult offspring of selectively bred rats. Physiol Behav 60: 299–304
Driscoll P, Escorihuela RM, Fernández-Teruel A et al (1998) Genetic selection and differential stress responses: the Roman lines/strains of rats. Ann NY Acad Sci 851: 501–510
Driscoll P, Fernández-Teruel A, Osvaldo G, Steimer T (2007) Some guidelines for defining personality differences in rats. In: Kim Y-K (ed) Handbook of behavior genetics. Springer, Berlin Heidelberg New York (in press)
Escorihuela RM, Fernandez-Teruel A, Gil L, Aguilar R, Tobena A, Driscoll P (1999) Inbred Roman high- and low-avoidance rats: differences in anxiety, novelty-seeking, and shuttlebox behaviors. Physiol Behav 67: 19–26
Gispen-de Wied CC, Jansen LM (2002) The stress-vulnerability hypothesis in psychotic disorders: focus on the stress response systems. Curr Psychiatr Rep 4: 166–170
Hardan A, Birmaher B, Williamson DE, Dahl RE, Ambrosini P, Rabinovich H, Ryan ND (1999) Prolactin secretion in depressed children. Biol Psychiatry 46: 506–511
Hogg S (1996) Review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. Pharmacol Biochem Behav 54: 21–30
Holsboer F (1989) Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 238: 302–322
Insel TR, Hill JL, Mayor RB (1986) Rat pup ultrasonic isolation calls: possible mediation by the benzodiazepine receptor complex. Pharmacol Biochem Behav 24: 1263–1267
Insel TR, Harbaugh CR (1989) Central administration of corticotropin-releasing factor alters rat pup isolation calls. Pharmacol Biochem Behav 32: 197–201
Krömer SA, Keßler MS, Milfay D et al (2005) Identification of glyoxalase-I as a protein marker in a mouse model of extremes in trait anxiety. J Neurosci 25: 4375–4384
Landgraf R, Wigger A (2003) Born to be anxious: neuroendocrine and genetic correlates of trait anxiety in HAB rats. Stress 6: 111–119
Landgraf R, Keßler MS, Bunck M et al (2006) Candidate genes of anxiety and depression-like behavior and their products in HAB/LAB rats and mice. Neurosci Biobehav Rev 31: 89–102
Meaney MJ, Aitken DH, Bodnoff SR, Iny LJ, Sapolsky RM (1985) The effects of postnatal handling on the development of the glucocorticoid receptor systems and stress recovery in the rat. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 9: 731–734
Murgatroyd C, Wigger A, Frank E et al (2004) Impaired repression at a vasopressin promoter polymorphism underlies overexpression of vasopressin in a rat model of trait anxiety. J Neurosci 24: 7762–7770
Ohl F, Oitzl MS, Fuchs E (1998) Assessing cognitive functions in tree shrews: visuo-spatial and spatial learning in the home cage. J Neurosci Methods 81: 35–40
Ohta R, Shirota M, Adachi T, Tohei A, Kazuyoshi T (1999) Plasma ACTH levels during early, two-way avoidance acquisition in high- and low-avoidance rats (Hatano strains). Behav Genet 29: 137–144
Overstreet DH, Commissaris RC, De La Garza II R, File SE, Knapp DJ, Seiden LS (2003) Involvement of 5–HT1A receptors in animal tests of anxiety and depression: evidence from genetic models. Stress 6: 101–110
Plomin R, Crabbe J (2000) DNA. Psychol Bull 126: 806–828
Rosen JB, Schulkin J (1998) From normal fear to pathological anxiety. Psychol Rev 105: 325–350
Ramos A, Mormède P (1998) Stress and emotionality: a multidimensional and genetic approach. Neurosci Biobehav Rev 22: 33–57
Steimer T, Driscoll P (2003) Divergent stress responses and coping styles in psychogenetically selected Roman High- (RHA) and Low- (RLA) avoidance rats: behavioural, neuroendocrine and developmental aspects. Stress 6: 87–100
Vanderschuren LJ, Niesink RJ, Van Ree JM (1995) Influence of environmental factors on social play behaviour of juvenile rats. Physiol Behav 58: 119–123
Weinstock M (1997) Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? Neurosci Biobehav Rev 21: 1–10
Winslow JT, Insel TR (1991) The infant rat separation: a novel test for novel anxiolytics. Trends Physiol Sci 12: 402–404
Wigger A, Neumann ID (1999) Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. Physiol Behav 66: 293–302
Wigger A, Sánchez MM, Mathys KC (2004) Alterations in central neuropeptide expression, release, and receptor binding in rats bred for high anxiety: critical role of vasopressin. Neuropsychopharmacology 29(1): 1–14

11 Neurobiologie psychischer Störungen

Morbus Alzheimer und weitere neurodegenerative Erkrankungen

Christian Behl

11.1 Demenzerkrankungen: Überblick und Nosologie

Der Begriff *dementia* wurde erstmals von dem französischen Psychiater Pinel zur Beschreibung von Patienten mit einer »angeeigneten Idiotie« verwendet. Heute ist klar, dass die Demenz in der Tat eine angeeignete Störung unserer intellektuellen Fähigkeiten ist und Erinnerung, Sprache, räumliches Sehen, Erkennungsprozesse, Gefühle und die Persönlichkeit betrifft. Während des »normalen« physiologischen Alternsprozesses erfährt jeder Mensch kleinere oder größere vorübergehende Veränderungen in seinem Erinnerungsvermögen. So kann man beispielsweise durchaus vergessen haben, wo man seinen Autoschlüssel abgelegt hat; vergisst man aber, wozu ein solcher Schlüssel überhaupt verwendet wird, liegt eine Demenz vor.

Demenz ist ein Überbegriff, da mittlerweile mindestens vier unterschiedliche Arten der Demenz unterschieden werden. Etwa 90% aller Demenzerkrankungen lassen sich in diese vier Gruppen einteilen:

11

1. Die Alzheimer-Krankheit (Morbus Alzheimer, Alzheimer-Demenz, AD) nimmt unter diesen die zahlenmäßig bedeutendste Position ein und umfasst etwa 50% aller Demenzerkrankungen.
2. Die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) deckt etwa 15% aller Demenzerkrankungen ab und ist daher ebenfalls sehr bedeutend.
3. Die frontotemporale Demenz (FTD, z. B. die Picksche Erkrankung) umfasst ebenso 15% aller Demenzerkrankungen.
4. Die vaskuläre Demenz ist schließlich hiervon noch zu unterscheiden, die für etwa 10% aller Demenzerkrankungen verantwortlich ist.

Alzheimer-Demenz. AD ist charakterisiert durch Schwierigkeiten im Lernprozess, beim Verarbeiten und Behalten neuer Informationen verbunden mit wachsenden Problemen im räumlichen Sehen und in der Sprache. Die vier wesentlichen klinischen Merkmale der AD sind **Amnesie**, **Apraxie**, **Agnosie** und **Aphasie**. Im Weiteren wird v. a. die Biochemie der AD vorgestellt, und es werden deren genetische und sonstige Risikofaktoren einschließlich des Einflusses von Alternsprozessen diskutiert.

Demenz mit Lewy-Körperchen. Die DLK ist charakterisiert durch eine neuropathologische Veränderung, so genannte **Lewy-Körperchen** (*Lewy bodies*) – konzentrische, zytoplasmatische Einschlusskörperchen in den Nervenzellen. Symptomatische Veränderungen schließen *dementia*, eine gestörte Kognition, Halluzinationen und Parkinson-ähnliche Merkmale ein.

Frontotemporale Demenz. Die FTD ist gekennzeichnet durch einen sehr frühen Einsatz von **Verhaltensveränderungen** bei intakten visuellen und räumlichen Fähigkeiten. Die Änderungen im Verhalten umfassen verringerte Hygiene, völliger Verlust sozialer Kontakte und das Fehlen einer sexuellen Inhibition. Neuropathologisch lässt sich eine Atrophie im Frontal- und Temporallappen des Gehirns erkennen.

Vaskuläre Demenz. Sie stellt die Folge einer **verringerten Blutversorgung** des Gehirns dar und kann verursacht werden durch Bildung von Blutgerinnseln oder Ischämie während multipler Infarkte. Die Symptome sind sehr verschieden und hängen von der Lokalisation des vaskulären Schadens in spezifischen Hirnarealen ab. Häufig sind fokale neurologische Veränderungen festzustellen, die auf schlaganfallähnliche Prozesse hinweisen.

Die Alzheimer-Demenz als häufigste Form der Demenz wird hier in den Mittelpunkt der Diskussion gestellt.

Bereits im Jahr 1907 hat der deutsche Neuropathologe Alois Alzheimer die klinischen Merkmale sowie die wesentlichen heute noch anerkannten und für die Post-mortem-Diagnose dieser Erkrankung gültigen neuropathologischen Merkmale, die **senilen Plaques und die Neurofibrillen** (*neurofibrillary tangles*), beschrieben. Dennoch, einhundert Jahre nach dieser ersten wesentlichen neuropathologischen Beschreibung durch Alois Alzheimer, nach dem diese Erkrankung – vorgeschlagen von Emil Kraepelin – nachfolgend benannt wurde, ist die exakte Ätiologie nicht geklärt. In Konsequenz ist auch heute noch keine kausale Therapie zur Heilung der AD möglich. Es gibt eine Vielzahl von therapeutischen Ansätzen, die auf den unterschiedlichen neuropathologischen, zellulären, molekularen und biochemischen Veränderungen beruhen, die bei AD gefunden werden. Auch gibt es Hoffnung, dass in nicht allzu ferner Zukunft zentrale pathobiochemische Veränderungen der Pathogenese der AD pharmakologisch blockiert werden können, sodass sich mittel- und langfristig neue therapeutische und präventive Möglichkeiten, zumindest für einen Teil der Alzheimer-Fälle, ergeben könnten.

11.2 Epidemiologie, Genetik der Alzheimer-Demenz

AD ist die mit Abstand am weitesten verbreitete Demenzerkrankung in der Bevölkerung über 65 Jahre. Sie betrifft

aktuell mindestens 15 Mio. Menschen weltweit, davon alleine in der Bundesrepublik Deutschland etwa 1 Mio. Menschen. Diese Zahl wird in den nächsten Jahren und Jahrzehnten erheblich ansteigen, da die Zahl der älteren Menschen in den meisten Ländern der Welt stark anwachsen wird (*United Nations* 2002). Betrachtet man nur die Gruppe der über 65-Jährigen, so wird der relative Anteil deutlich ansteigen, was sich konsequenterweise nachhaltig auf die absoluten Zahlen der Alzheimer-Patienten auswirken wird (Hebert et al. 1995):

Die Prävalenz der AD verdoppelt sich nach dem 65. Lebensjahr alle fünf Jahre.

Nach dem 85. Lebensjahr erreicht die Prävalenz der AD einen Wert von etwa 47%.

Neben dem offensichtlichen sozioökonomischen Problem, das die AD aktuell darstellt und in Zukunft verstärkt darstellen wird, sind auch die persönlichen Aspekte der betroffenen Individuen sowie ihrer Betreuer und Familien eine besonders nachhaltige Herausforderung und Motivation für eine verstärkte Suche nach Therapie und Prävention dieser tödlichen Erkrankung.

Das **Alter** ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung der meisten Alzheimer-Fälle. Die strikt altersassoziierten Arten dieser Demenzerkrankung werden deshalb als **sporadische Form** der AD zusammengefasst und damit klar von seltenen früh einsetzenden **genetischen Formen** der AD abgegrenzt. Die Untersuchung der altersassoziierten physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen als Einflussfaktoren für das Auftreten der AD ist von besonderer Bedeutung und bis heute vergleichsweise schlecht untersucht.

Verschiedene **Gene** begünstigen das Auftreten der sporadischen AD, reichen aber als alleinige Ursache nicht aus. Ein gesicherter genetischer Risikofaktor ist die Variante ε4 des Gens für Apolipoprotein E (ApoE). Das ApoE-Gen, das für ein Protein kodiert, welches am Aufbau von Lipidtransportproteinen beteiligt ist, kommt in drei häufigen Allelvarianten vor, die als genetische Allele ε2, ε3 und ε4 bezeichnet werden. Bei gesunden Personen beträgt die Häufigkeit des ε4-Allels etwa 10%, bei Alzheimer-Patienten erhöht sich diese auf 30–42%. Da Gene stets in zwei Allelkopien vorkommen, erhöht das Vorliegen von einer oder zwei Kopien dieses **ε4-Allels** die Wahrscheinlichkeit, an AD zu erkranken. Dennoch, das ε4-Allel stellt weder eine notwendige noch eine hinreichende Voraussetzung für diese Krankheit dar, was einen prognostischen Einsatz der Bestimmung des ε4-Allels stark einschränkt.

Weniger als 10% aller Alzheimer-Fälle sind klassisch dominant vererbt. Diese **erblichen** (familiären) Formen der AD stellen dennoch Modelle zur weiteren Untersuchung der Ätiologie der Gesamtheit der AD dar und haben im letzten Jahrzehnt die Alzheimer-Forschung im Verständnis der möglichen Ursachen dieser Krankheit entscheidend nach vorne gebracht. Ein dominanter Erbgang bedeutet, dass eine einzige genetische Veränderung (zumeist Mutation) eines einzigen Gens für die Entstehung der AD ausreicht und dass nach den Mendel-Gesetzen statistisch gesehen die Hälfte der Nachkommen eines Betroffenen ebenfalls erkranken. Bisher sind drei solche Gene beschrieben worden, die bei autosomal-dominant vererbten Formen der AD Mutationen tragen können:

- das Gen für Präsenilin-1 auf Chromosom 14,
- das Gen für Präsenilin-2 auf Chromosom 1,
- das Gen für das Amyloid-Vorläuferprotein (APP, *amyloid precursor protein*) auf Chromosom 21.

Individuen, die Mutationen in einem dieser drei Gene besitzen, erkranken in der Regel sehr früh, stets unter 60 Jahren. Deshalb werden diese erblichen Formen der AD in Abgrenzung von den sporadischen rein altersassoziierten Formen als früh einsetzende (*early onset*) Formen der AD bezeichnet. Liegen Mutationen im APP-Gen vor, ist das Erkrankungsalter besonders niedrig und liegt häufig um das 40. Lebensjahr. Bei Präsenilin-2-Mutationen sind Alzheimer-Fälle beschrieben, die erst jenseits des 70. Lebensjahrs auftraten.

Obwohl solche dominanten Erbgänge prinzipiell mit Blick auf eine mögliche Frühdiagnose von hohem Wert sind, stellt sich beim augenblicklichen Fehlen einer kausalen Therapie dieser Erkrankung die Frage nach den ethischen Problemen.

11.3 Neuropathologie, Neurohistologie, Bildgebung

Die AD ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung des Menschen, die zu einer generalisierten Beeinträchtigung höherer geistiger Funktionen führt. Ein Kardinalmerkmal hierbei ist der fortschreitende massive **Gedächtnisverlust**. Verbale und visuospatiale Fähigkeiten sind ebenfalls vorrangig betroffen, und eine Vielzahl der Patienten leidet an psychiatrischen Symptomen wie Unruhezuständen, Aggressivität oder Depressionen. Der Krankheitsverlauf erstreckt sich nach einer ersten Verdachtsdiagnose und nach Ausschluss anderer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen etwa über eine Dekade.

Mit bildgebenden Verfahren können auch im klinisch-präsymptomatischen Stadium bereits kortikale Veränderungen im Sinne einer Temporallappenatrophie nachgewiesen werden (Fox et al. 2001). Dennoch wird vermutet, dass die ersten pathologischen Veränderungen in der Biochemie der Nervenzellen sehr viel früher erfolgen, sodass eine bis zu Jahrzehnte andauernde unbemerkte präklinische Phase der AD vermutet wird.

11.3.1 Histopathologie der Neurodegeneration

Der histopathologische und zeitliche Verlauf der Neurodegeneration, d. h. die Abfolge der zellbiologisch und biochemisch beobachtbaren und messbaren Schädigungen, folgt einem relativ konservativen Schema, welches in die sechs **Stadien nach Braak** unterteilt wird (Braak u. Braak 1991). Die Histopathologie zeigt, dass im Verlauf der Erkrankung zuerst exzitatorische Neurone des enthorinalen Kortex betroffen sind, später folgen der Hippokampus und der Assoziationskortex. Erst vergleichsweise spät wird auch ein zellulärer und funktioneller Verlust von cholinergen Neuronen, beispielsweise im Nucleus basalis Meynert, beobachtet. Die daraus resultierende Störung und der progressive Verlust der cholinergen Neurotransmission galten bisher und gelten immer noch als eine zentrale therapeutische Ansatzstelle bei der AD.

Eine Vielzahl von Antidementiva zielen darauf ab, die cholinerge Neurotransmission zu stabilisieren, v. a. durch die Blockierung des physiologischen Abbaus des Neurotransmitters **Acetylcholin** (ACh) im synaptischen Spalt durch das Enzym Actylcholinesterase (AChE). Folglich werden diese Medikamente als **Cholinesteraseinhibitoren** bezeichnet. Dabei gilt es zu beachten, dass eine cholinerge Dysfunktion erst vergleichsweise spät im pathologischen Verlauf der Erkrankung auftritt. Der Verlust serotonerger und noradrenerger Neurone, z. B. in den Raphekernen und im Locus coeruleus sowie der Untergang GABAerger kortikaler Interneurone erfolgt etwa zeitgleich mit dem Verlust cholinerger Neurone. Die veränderte serotonerge und noradrenerge Neurotransmission wird als eine der wesentlichen Ursachen der bei AD beobachteten psychiatrischen Symptome angesehen (Cummings 2000).

11.3.2 Biochemische Veränderungen

Von besonderem Interesse auf der Suche nach einer Therapie sind jedoch die neuropathologischen Veränderungen, die neben dem selektiven Verlust von Nervenzellen beschrieben werden können:
- die extrazelluläre Ablagerung des Amyloid-β-Peptids (Aβ) sowie
- die intrazellulären helikalen Aggregationen des Tau-Proteins.

Diese biochemischen Merkmale wurden bereits von Alois Alzheimer beschrieben, sodass sich heute die extrazellulären Amyloidablagerungen den **senilen Plaques** und die Tau-Aggregation in den Nervenzellen den **Neurofibrillen** zuordnen lassen. Insgesamt verlaufen die Amyloid- und die Tau-Neuropathologie zunächst zeitlich parallel, sie entkoppeln aber in den späteren Krankheitsphasen. In diesen Spätstadien nehmen Amyloid- und Neurofibrillen-Pathologie wieder ab, während der Zelltod weiter zunimmt oder bereits sein finales Stadium erreicht hat. Kortikale Interneurone gehen in den letzten drei Braak-Stadien progressiv zugrunde, wobei jedoch keinerlei Plaques oder Neurofibrillen auftreten. Mit Ausnahme dieses Zelltyps lassen sich also keine zusätzlichen kausalen Hinweise aus der biochemischen Histopathologie für die Ursache des Zelltods im menschlichen Gehirn gewinnen.

Zwar sind sowohl Amyloid-Plaques (senile Plaques) als auch neurofibrilläre Aggregate (*neurofibrillary tangles*) typisch für die AD, sie sind jedoch keine exklusiven Merkmale dieser Erkrankung, da sie auch in anderen neurodegenerativen Erkrankungen des Menschen zu finden sind. So sind beispielsweise die Amyloidablagerungen ein besonderes Merkmal bei der **Trisomie 21** (Down-Syndrom) oder auch der **multiplen Systematrophie**. Die beschriebenen neurofibrillären Aggregate sind ein pathologisches Hauptmerkmal einer besonderen Art der frontotemporalen Demenz, der **Pickschen Erkrankung**. Beide Merkmale treten gemeinsam auch in der **Guam-Parkinson-Demenz** sowie auch in der **Niemann-Pick-Erkrankung**, einer erblichen Cholesterintransportstörung, auf (Trojanowski et al. 2002; Saito et al. 2002; Trojanowski 2002).

Ein gewisses Dilemma auf der Suche nach den molekularen Ursachen der AD ist dabei, dass die erblichen Formen dieser Erkrankung (z. B. Mutationen im APP-Gen) sehr deutlich auf eine kausale Rolle des Amyloidproteins hinweisen, diese neuropathologischen Merkmale aber nicht exklusiv für diese Erkrankung stehen. Deshalb ist es nach wie vor umstritten, ob die beiden beschriebenen Läsionen (Aβ, Tau) in der Tat am Anfang der Pathogenese auch der sporadischen AD-Fälle stehen, d. h. ob die sie verursachenden biochemischen Veränderungen für die Krankheit ursächlich sind oder ob es sich in einem oder beiden Fällen um sekundäre Phänomene, beispielsweise sekundäre Stressreaktionen, handelt (Hardy u. Selkoe 2002; Smith et al. 2002).

Box

Die experimentellen und präklinischen Befunde weisen deutlich auf eine **zentrale Rolle von β-Amyloid- und Tau-Protein** bei der AD hin, und es könnte – vor allen Dingen im Hinblick auf die Amyloid-Hypothese dieser Erkrankung – aufgrund der Fortschritte der Molekularbiologie der AD der letzten Jahrzehnte in absehbarer Zukunft der *proof of causality* beim Menschen geleistet werden. Konzeptionell soll der Einsatz von Stoffen, die die Bildung des Amyloidproteins verhindern, dessen Aggregation blockieren oder bereits vorhandene Aggregate abbauen, der wesentliche Ansatz zur Prävention und Therapie dieser Erkrankung mit Anti-Amyloid-Pharmaka sein (► 11.4.3).

11.3.3 AD-Diagnostik

Die **diagnostischen Kriterien** zur klaren Feststellung von Beginn und Vorliegen einer AD sind noch vergleichsweise unklar, und sehr wahrscheinlich existiert aufgrund der großen Bedeutung der AD und der hohen Prävalenz eine gewisse Neigung, Demenzerkrankungen als AD zu diagnostizieren. Im angloamerikanischen Raum wurde deshalb bereits der Begriff »*Alzheimerization of dementia research*« kreiert (Royall 2003). Die meisten diagnostischen Verfahren basieren auf neuropsychologischen Tests und legen den **Verlust von Gedächtnisleistung** als diagnostisches Kriterium zugrunde, welches vergleichsweise unspezifisch ist. Die *American Academy of Neurology* hat kürzlich berichtet, dass keines der am häufigsten verwendeten diagnostischen Systeme bei Demenzerkrankungen besonders akkurat ist, da die Schwierigkeit in der zweifelsfreien Unterscheidung normaler kognitiver Veränderungen, die mit dem Altern assoziiert sind, von denen, die mit einer frühen AD einhergehen, liegt (Royall 2003).

Da die Alzheimer-assoziierten pathologischen Veränderungen typischerweise im oder nahe des **Hippokampus** beginnen und erst später frontale, temporale und parietale Gehirnlappen betreffen, lässt sich das konsistente Auftreten des Gedächtnisverlusts vor anderen kognitiven Veränderungen diagnostisch nutzen. Es wurde versucht, unabhängige Marker in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) oder im Blutplasma zu bestimmen auf der Suche nach eindeutigen diagnostisch erfassbaren biochemischen Merkmalen. Diese Bemühungen waren aber leider bisher nicht sehr erfolgreich.

Eine große Hoffnung beruht derzeit v. a. auf der bildlichen Darstellung des betroffenen Gehirns, den **bildgebenden Verfahren** (Neuroimaging), die technologisch in den letzten Jahren bezüglich Sensitivität entsprechend verbessert werden konnten. Eine große Erwartung des **MRI** (Magnetresonanz-Imaging) liegt in der Fähigkeit, die fortschreitende Gehirnatrophie in ihrem zeitlichen Verlauf abzubilden. So besteht die Hoffnung, dass frühe Formen der AD, beispielsweise das *mild cognitive impairment* (MCI), mit dem MRI erkannt und eine Risikoabschätzung bezüglich des Einsetzens einer AD als nächstem pathogenetischem Schritt gemacht werden kann. Ebenfalls wird ein verbessertes Imaging zum Monitoring einer erfolgten Pharmakotherapie beitragen (Heckl et al. 2004). Die Positronenemissionstomographie (**PET**) ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, mit dem Stoffwechselprozesse des Körpers auf molekularer Ebene in einer Untersuchung erforscht und in ihrer räumlichen Verteilung sichtbar gemacht werden können. Mit Blick auf die AD können hier sowohl der Umsatz radioaktiv markierter Glucose (^{18}FDG, Fluordesoxyglucose) in den Zellen (^{18}**FDG-PET**) als auch Amyloidablagerungen in Patientengehirnen mithilfe spezieller Tracer-Moleküle sichtbar gemacht und auch über einen längeren Zeitraum und v. a. unter Therapie verfolgt werden (Verhoeff et al. 2004; Johnson et al. 2005).

11.4 Neurobiochemie

11.4.1 Acetylcholin

Schon sehr früh wurde auf die Bedeutung des cholinergen Systems bei der normalen Hirnalterung hingewiesen. Perry diskutiert eine altersabhängige Abnahme der Acetylcholin (ACh) bildenden Cholinacetyltransferase (ChAT) bei unveränderter Aktivität der AChE (Perry 1988). Später wurde nachgewiesen, dass die Anzahl ChAT-positiver Nervenzellen beim normalen Alternsprozess etwa um den Faktor 4 abnimmt. Whitehouse et al. bewiesen 1981 schließlich, dass bei der AD eine Atrophie cholinerger Nervenzellen in der Substantia innominata (Nucleus basalis Meynert) vorliegt.

Diese klare **Acetylcholindefizienz** erinnerte prinzipiell an die Pathogenese des Morbus Parkinson, in dem analog eine Defizienz eines Neurotransmitters (hier: Dopamin) vorliegt. Damit war die Hoffnung verbunden, durch den Ausgleich der ACh-Defizienz, ähnlich wie bei Morbus Parkinson durch Verstärkung der Neurotransmission des betroffenen Transmittersystems, sei eine wesentliche therapeutische Interventionsmöglichkeit gegeben (Whitehouse et al. 1981). AD ist in der Tat eine Acetylcholindefizienzerkrankung, wobei die Abnahme cholinerger Hirnaktivität derzeit allerdings als ein eher sekundäres Krankheitssymptom angesehen wird (Albers u. Beal 2000). Biochemisch ist heute bekannt, dass die im Vergleich zu normalen Altersgehirnen bei Altersdemenz um etwa 50% reduzierte Acetylcholinsynthesekapazität in direktem Zusammenhang mit der Reduktion im Glucosestoffwechsel des Gehirns steht. Biochemisch ist die ACh-Synthese sehr energieaufwändig, sodass die Defizienz der cholinergen Neurotransmission im Prinzip eine Folge der Energiedepletion im Rahmen eines veränderten Hirnstoffwechsels ist (Hoyer u. Riederer 2003). Glucose ist die primäre Energiequelle für das Gehirn, und eine verminderte Acetyl-Coenzym-A-Produktion führt als Folge eines eingeschränkten Citratzyklus direkt zu einer reduzierten ACh-Synthese.

Die **»cholinerge Hypothese« der AD** wird seit vielen Jahren erforscht und hat in den letzten zehn Jahren zur Entwicklung einer Vielzahl solcher Antidementiva geführt, die eine Verbesserung der cholinergen Neurotransmission zum Ziel haben (Lanctot et al. 2003; Scarpini et al. 2003). Die Tatsache, dass ein Verlust an cholinerger Neurotransmission direkt zu Gedächtnisverlust führen kann, bildet somit die Grundlage der Entwicklung solcher Acetylcholin-Supplementationsansätze (Winkler et al. 1998).

Gerade durch neuere Arbeiten wird nun jedoch die Frage aufgeworfen, zu welchem Zeitpunkt diese Acetylcholindepletion eintritt, da einige Befunde nachgewiesen

haben, dass die Konzentrationen der Enzyme ChAT und AChE – beide sind zentral an der Synthese und des ACh-Abbaus beteiligt – erst sehr spät im Krankheitsverlauf absinkt (Davis et al. 1999; DeKosky et al. 2002). Dennoch, da die biochemischen Vorgänge der Neurotransmission an den ACh-Rezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) sehr gut beschrieben sind, wurden eine Vielzahl von AChE-Inhibitoren als Antidementiva für den klinischen Einsatz entwickelt. Solche Inhibitoren blockieren den ACh-Abbau im synaptischen Spalt und führen damit zu einer längeren Aktivität dieses Neurotransmitters. In der Tat sind **AChE-Inhibitoren** vor dem Hintergrund des Fehlens einer echten kausalen Therapie der AD als vergleichsweise positiv bei der Verhinderung kognitiver funktioneller und Verhaltenssymptome bei der AD bewertet worden. Ein Qualitätssicherungskomitee der *American Academy of Neurology* hat festgestellt, dass AChE-Inhibitoren als erste Wahl in der Behandlung von Alzheimer-Patienten, die schwach oder mittelschwer erkrankt sind, anzusehen sind (Doody et al. 2001).
Die vier AChE-Inhibitoren
- Tacrin,
- Donepezil,
- Rivastigmin,
- Galantamin

sind derzeit in den USA zugelassen (◘ Box). Obwohl einige dieser Substanzen zur gleichen therapeutischen Klasse gehören, unterscheiden sie sich in Pharmakologie und Pharmakokinetik. Bezüglich der Wirkungsweise können Tacrin sowie Donepezil und Galantamin als selektive AChE-Inhibitoren zusammengefasst werden. Zusätzlich wurde für Galantamin eine Aktivität als allosterischer Ligand am nikotinischen ACh-Rezeptor beschrieben, welche zusätzlich die präsynaptische ACh-Freisetzung und somit die postsynatische Neurotransmission verbessert (Scott u. Goa 2000).
Obgleich eine Vielzahl von klinischen Studiendaten zum Einsatz von AChE verfügbar ist, fehlt bis heute leider immer noch eine echte Langzeitstudie, welche die Effekte dieser Antidementiva auf das laufende Fortschreiten der Erkrankung sowie möglicherweise einen lebensverlängernden Effekt nachweisen könnte. Auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten wird klar, dass alle AChE-Inhibitoren bezüglich der kurzzeitigen Anwendung eine ähnliche Effizienz aufweisen. Eine neue Metaanalyse zur Effizienz und Sicherheit von AChE-Inhibitoren bei Verwendung in der AD wurde vor kurzem publiziert (Lanctot et al. 2003).

11.4.2 Glutamat

Neben der cholinergen Neurotransmission ist auch die glutamaterge Neurotransmission ein Angriffspunkt therapeutischer Strategien bei Morbus Alzheimer. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS und spielt eine bedeutende Rolle bei der Neurotransmission und der neuronalen Plastizität. Aufgrund ihrer Affinität zu verschiedenen pharmakologischen Substanzen können die Glutamatrezeptoren in drei Klassen eingeteilt werden (► Kap. 9):
- den *N*-Methyl-D-Aspartat-Subtyp (NMDA),
- den α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Subtyp (AMPA),
- den Kainat-Subtyp.

Box

AChE-Inhibitoren

Donepezil ist chemisch ein Piperidinderivat, das nichtkompetitiv und reversibel die AChE hemmt. Donepezil ist dabei höchst selektiv für AChE und wird über die Bindung an Plasmaproteine transportiert. Donepezil wird in der Leber durch Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert und besitzt eine lange Halbwertszeit der Eliminierung von ca. 70 h und wird deshalb üblicherweise einmal täglich verabreicht. Allerdings zeigt eine klinische Studie mit 565 Patienten, dass Donepezil nicht kosteneffektiv ist und insgesamt nur schwache positive Effekte aufweist (Courtney et al. 2004).
Rivastigmin ist ein »langsam reversibler« und damit quasi pseudoirreversibler Hemmstoff der AChE (sowie der Butyrylcholinesterase). Rivastigmin weist eine eher geringe Plasmaproteinbindungskapazität auf und wird durch verschiedene Esterasen hydrolysiert. Dabei wird es nicht durch Cytochrom P450 metabolisiert und besitzt eine eher geringe Halbwertszeit, was eine üblicherweise zweimal tägliche Verabreichung zur Folge hat.
Galantamin ist ein selektiv reversibler AChE-Inhibitor sowie ein positiv allosterischer Modulator des nikotinischen Acetylcholinrezeptors auf den pyramidalen Neuronen. Galantamin bindet nur sehr schwach an Plasmaprotein und wird über Cytochrom-P450-Isoenzyme in der Leber metabolisiert. Auch hier sind aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von ca. 5 h zwei tägliche Dosen zur Verabreichung nötig (Nordberg u. Svensson 1998; Jann et al. 2002).

Der **NMDA-Rezeptor** besitzt eine komplexe Struktur mit verschiedenen Bindungsstellen für NMDA sowie Glutamat und einen zentralen Ionenkanal, der Phencyclidin binden kann. Die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren erzeugt einen lang anhaltenden Einstrom von Ca^{2+}-Ionen in die Nervenzellen. Dieser Calciuminflux wird als entscheidend für den Prozess der Langzeitpotenzierung angesehen, einem zellulären Mechanismus, der die Prozesse Lernen und Erinnerung mit den Methoden der Elektrophysiologie erklärt (Sucher et al. 1996; Bliss u. Collingridge 1993).

Eine überschießende glutamaterge Neurotransmission, die zu so genannter exzitatorischer Neurotoxizität (**Exzitotoxizität**) führen kann, wird auch bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, so auch bei der AD, beobachtet. Hierbei wird ein Überschuss an extrazellulärem Glutamat als ursächlich für eine exzessive Aktivierung der NMDA-Rezeptoren mit der sehr starken intrazellulären Anreicherung von Ca^{2+}-Ionen angesehen. Diese intrazelluläre Akkumulation von Calcium kann dann sekundär eine ganze Kaskade von Prozessen in Gang setzen, die letztendlich zur Apoptose der Zelle führen (Greenamyre u. Porter 1994).

Aufgrund der großen Bedeutung für eine exzitatorische Überaktivierung von NMDA-Rezeptoren bei neurodegenerativen Prozessen wird der NMDA-Rezeptor als primäres therapeutisches Ziel für unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen (akute und chronische) angesteuert. Durch diese Struktur-, Aktivitäts- und pharmakologischen Untersuchungen wurde die Substanz **Memantine** entwickelt, die ein nichtkompetitiver NMDA-Antagonist ist. Memantine besitzt eine mittlere Affinität für den NMDA-Rezeptor an der Phencyclidin-Bindungsstelle und verhindert spezifisch die glutamatvermittelte Exzitoxizität, lässt aber die physiologische Aktivierung des NMDA-Rezeptors in der Neurotransmission unverändert (Molinuevo et al. 2004).

Bereits im Februar 2002 wurde Memantine in Europa zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Alzheimer-Fällen zugelassen. Die Grundlage hierfür lieferten zwei randomisierte plazebokontrollierte klinische Studien, die einen positiven Effekt im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung beschrieben (Reisberg et al. 2003). Natürlich sind eine Reihe von zusätzlichen Daten nötig, um in Zukunft Memantine als Mono- oder Kombinationstherapie auch bei schwachen bis mittelschweren Alzheimer-Fällen einsetzen zu können. Ebenfalls ist noch unklar, inwieweit Memantine in sehr frühen Stadien der Erkrankung erfolgreich eingesetzt werden könnte, was von besonderer Bedeutung für die Abschwächung einer Progression dieser Erkrankung bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt ist.

11.4.3 Amyloid-β-Protein

Das Amyloid-β-Protein (Aβ) ist ein wesentlicher Bestandteil der so genannten multiplen β-Amyloid-Plaques (senile Plaques), die im zerebralen Kortex von Alzheimer-Patienten gefunden werden. Amyloid-Plaques bestehen aus einem strukturell dichten Kernmaterial von kompakten β-Amyloid-Fibrillen, umgeben von einem Hof aus eher porösem Aβ, das häufig von degenerierenden Neuriten und Zellfragmenten umgeben und durchzogen ist. Amyloid-Plaques sind mit Farbstoffen wie Kongorot und Thioflavin sowie mit Silberfärbungen immunhistochemisch leicht nachweisbar.

Bereits Alois Alzheimer bezeichnete diese Plaque-Ablagerungen in seiner Erstbeschreibung der Neuropathologie des Gehirns der von ihm klinisch betreuten Patientin Auguste Deter im Jahre 1907 als Foci eines »eigenartigen Stoffes« (Alzheimer 1907). Aβ ist die Umschreibung einer Gruppe von Peptiden, die von vielen Zellen in den meisten Geweben des menschlichen Körpers hergestellt werden. Besonders Nervenzellen produzieren höhere Konzentrationen von Aβ, welches durch proteolytische Spaltung im Amyloid-Vorläuferprotein (APP), einem Transmembranprotein, entsteht. Aβ ist ein kleiner Proteinanteil von APP, der zwischen extra- und transmembranärer Domäne liegt. Die Aufklärung der genauen Biochemie der proteolytischen Spaltung von APP unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen ist von zentraler Bedeutung in der Alzheimer-Forschung weltweit. Aβ-Peptide können in unterschiedlichen Längen, abhängig von der jeweiligen enzymatischen Prozessierung, entstehen. Extrazelluläre Amyloid-Plaques bestehen dabei in der Hauptsache aus Aβ42, das sich aus 42 Aminosäuren zusammensetzt und eine besonders starke Fähigkeit zur Aggregation besitzt. Amyloid-Plaques sind wichtige neuropathologische Befunde der AD, kommen aber auch bei anderen Erkrankungen vor (▶ 11.3). Dachte man nach der Erstbeschreibung des Amyloids noch, dass ausschließlich die hochmolekularen Aggregate die Neurodegeneration vermitteln, vermutet man heute eine pathogenetische Rolle auch für kleinere z. T. lösliche Proteinoligomere (Haass u. Selkoe 2007).

APP-Prozessierung

Die Biochemie der APP-Prozessierung ist sehr gut erforscht: Das transmembranäre APP kann auf unterschiedliche Weise biochemisch prozessiert werden:

- Der **nichtamyloidogene** Weg wird durch die Aktivität einer membrangebundenen Proteaseaktivität (α-Sekretase) vermittelt, die APP in der Mitte der Aβ-Domäne schneidet. Die biochemische Bildung des kleinen aggregierfähigen Aβ42 ist somit ausgeschlossen (Abb. 11.1).

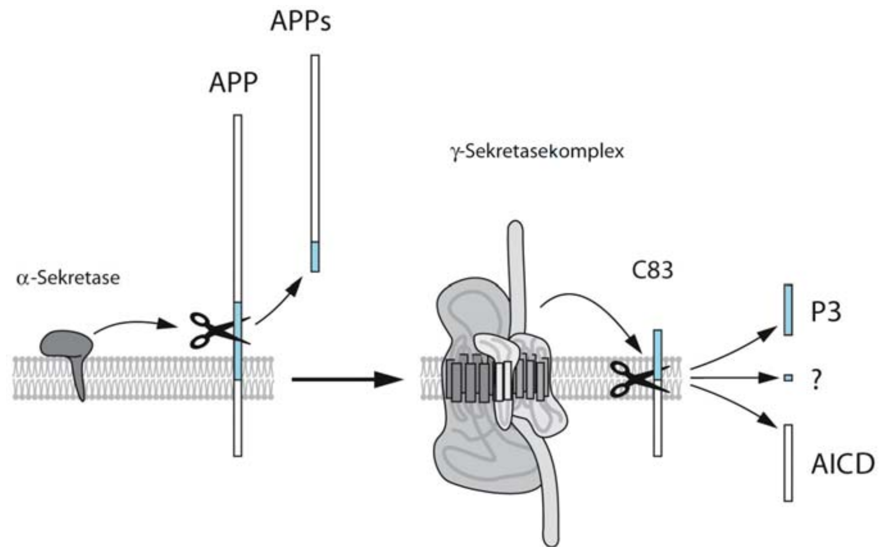


Abb. 11.1. Nichtamyloidogene Prozessierung des APP (keine Plaque-Bildung): Die α-Sekretase schneidet innerhalb der Aβ-Sequenz, wodurch nichtaggregierende Proteinfragmente entstehen. (Mod. nach Pietrzik u. Behl 2005)

- Der **amyloidogene** Prozessierungsweg verläuft in zwei aufeinanderfolgenden Spaltungsschritten. Das APP wird zuerst durch eine β-Sekretase geschnitten, was zur Entstehung eines membrangebundenen 99 Aminosäuren langen C-Terminalfragments führt. Dieses wird nachfolgend durch eine γ-Sekretase innerhalb der transmembranären Domäne des C-Terminalfragments geschnitten, was zur Freisetzung von Aβ führt (Abb. 11.2).

Grundsätzlich sind zwei C-terminale Varianten des Aβ zu unterscheiden, Aβ40 und Aβ42. Etwa 90% des freigesetzten Aβ entspricht Aβ40. Das entstehende Aβ42 aber besitzt eine wesentlich höhere Aggregationsfähigkeit, sodass dieses die Hauptkomponente der Amyloidablagerungen in fibrillärer Form darstellt (Walter et al. 2001). Konsequenterweise ist ein zentraler pharmakologischer Ansatz zur Verhinderung der Amyloidablagerung die Entwicklung von β- und γ-Sekretase-Inhibitoren. Für eine detail-

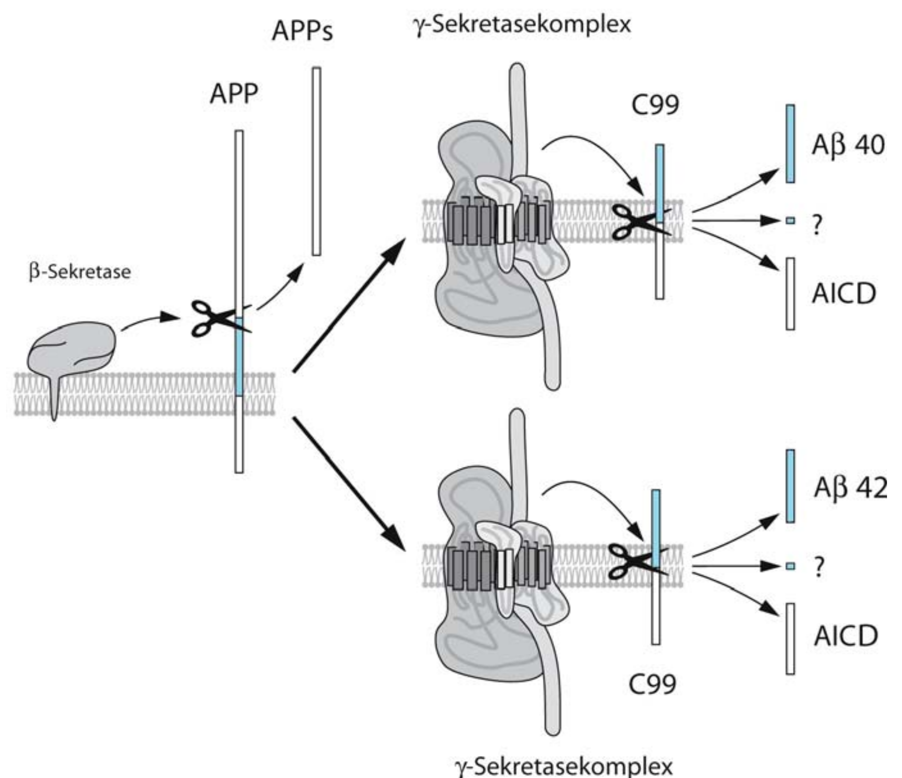


Abb. 11.2. Amyloidogene Prozessierung des APP (Plaque-Bildung): APP wird zunächst von der β-Sekretase und nachfolgend vom γ-Sekretasekomplex geschnitten. Dabei entsteht das Proteinfragment Aβ40 und teilweise Aβ42, das stark zur Aggregation neigt. (Mod. nach Pietrzik u. Behl 2005)

lierte Diskussion zum Stand des Wissens zum Thema β- und γ-Sekretase wird auf ausführliche Übersichtsartikel verwiesen (Dewachter u. van Leuven 2002; Haass 2004; Citron 2004) (Abb. 11.1).

Anti-Amyloid-Strategien

Die besondere Bedeutung der Anti-Amyloid-Strategien für die Alzheimer-Forschung ergibt sich aus der stringenten Ableitung der AD von einer erhöhten Aβ-Produktion bei den bekannten familiären Alzheimer-Fällen. Genetische Analysen dieser seltenen autosomal-dominanten Alzheimer-Erkrankungen mit einem sehr frühen Beginn (*early onset*) hat zu einer klaren kausalen genetischen Verbindung der AD zu drei unterschiedlichen Genen geführt:

1. dem APP-Gen,
2. dem Gen für Präsenilin-1 (PS-1) sowie
3. dem Gen für Präsenilin-2 (PS-2).

Beim Vorliegen einer Mutation in einem dieser Gene ist die AD die unausweichliche Folge (Tanzi u. Bertram 2001). Zusätzlich kommt es aufgrund der erhöhten Gendosis von APP bei der **Trisomie 21** (Down-Syndrom, Mongolismus) zur altersabhängigen Entwicklung einer sehr starken Amyloid-Histopathologie und zu Alzheimer-ähnlichen degenerativen Erscheinungen.

Hemmung der Aβ-Überproduktion

Mutationen in APP, PS-1 und PS-2 führen zu einer signifikanten Verstärkung der zellulären Produktion von Aβ42, was ein sehr starker Hinweis auf eine zentrale pathogenetische Rolle der Aβ-Überproduktion möglicherweise auch bei den genannten weniger häufigen familiären Alzheimer-Fällen darstellt (Selkoe 1999; Haass 2004); die histopathologischen Merkmale sind bei genetischer und sporadischer AD vergleichbar. In starkem Gegensatz dazu bleibt festzuhalten, dass die genauen Ursachen der sporadischen spät einsetzenden (*late onset*) Alzheimer-Fälle bisher unbekannt sind und diese daher als multifaktoriell und rein altersassoziiert verursacht anzusehen sind. Dennoch, basierend auf der Ähnlichkeit in der Pathologie und der klinischen Ausbildung der familiären frühen mit den sporadischen späten Alzheimer-Formen ist es wahrscheinlich, dass die Überproduktion und Ablagerung der Aβ-Aggregate eine besondere Rolle auch bei sporadischen Formen dieser Krankheit spielt.

Ob die Überproduktion von Aβ42 auch das erste pathophysiologische Ereignis in der Entstehung der AD ist, bleibt bis heute unklar. Klar ist aber, dass die Akkumulation von Aβ42 im ZNS mit einer verstärkten Aggregation von Aβ42 sowie einem verringerten Abbau (Clearance) von Aβ42 in Verbindung gebracht wird. Aus diesem Grund konzentrieren sich viele Laboratorien sowie der größte Teil der pharmazeutischen AD-Forschung weltweit vor allen Dingen auf die genaue Untersuchung der **Amyloid-Prozessierung und deren Hemmung** als primäres pharmazeutisches Ziel zur Verhinderung der Entstehung und Fortschreitung der AD. Ob die völlige pharmakologische Blockade der das APP schneidenden Enzyme β- und γ-Sekretase wirklich erfolgreich sein wird als AD-Therapie, ist fraglich, da die beiden Enzyme auch eine Reihe von physiologischen Substraten schneiden.

Aβ-Vakzination

Eine weitere Anti-Amyloid-Strategie, die auf der Grundlage erster positiver experimenteller Befunde Hoffnung gibt, früher oder später auch zur klinischen Anwendung beim Menschen zu kommen, ist die **Aβ-Vakzination**. Bereits 1999 beschrieben Schenk et al. eine deutliche Reduktion kortikaler Amyloidablagerungen in transgenen APP-Mäusen, wenn diese mit fibrillärem humanem Aβ42 vorab aktiv immunisiert wurden. Die bei diesen Immunisierungsexperimenten eingesetzten transgenen APP-Mäuse exprimieren eine Mutation im humanen APP-Gen, die sich aus familiären Alzheimer-Formen ableitet. Im Jahr 2000 wurde dieser experimentelle Ansatz durch Weiner et al. bestätigt und dieser Versuchsansatz durch weitere Arbeiten insofern modifiziert, als auch die passive Immunisierung mit monoklonalen und polyklonalen Antikörpern gegen Aβ eine Reduktion der Alzheimer-Pathologie im Gehirn von transgenen Alzheimer-Mäusen bewirkte (Bard et al. 2000; DeMattos et al. 2001; Dodart et al. 2002). Während der exakte Mechanismus dieser Befunde, bewirkt durch die unterschiedlichen Immunisierungsprotokolle, noch in der molekularen Analyse ist, wurde im März 2002 eine bereits initiierte klinische Studie von Elan Pharmaceuticals abgebrochen, in der 17 von 360 Patienten Anzeichen und Symptome der Hirnhautentzündung nach Vakzinierung aufwiesen (Schenk 2002). Der Aβ-Vakzinierungsansatz ist seither in der Diskussion, und Modifikationen von Vakzinierungsprotokollen sowie weitere Zielstrukturen werden derzeit konzipiert (Monsonego u. Weiner 2003) bzw. sind in klinischer Prüfung, mit offenem Ausgang.

Verhinderung der Aβ-Aggregation

Nachdem die Aβ-Aggregation die Voraussetzung für die Ablagerung dieses Proteins im Gehirn darstellt, zielt eine weitere Anti-Amyloid-Strategie auf die Verhinderung der Aggregation von Aβ ab. Die biochemischen Voraussetzungen zur Entwicklung solcher **Aggregationsinhibitoren** sind vorhanden, und in ersten experimentellen Ansätzen konnte gezeigt werden, dass in transgenen APP-Mäusen, die mit einem so genannten β-Faltblattbrecherpeptid behandelt wurden, die Amyloidaggregation verhindert wird (Permanne et al. 2002). Auf der Grundlage solcher und ähnlicher Befunde werden nun erste klinische Studien mit Aggregationsinhibitoren vorbereitet.

Weitere experimentell-therapeutische Ansätze

Als weitere experimentelle Therapien sind noch zu nennen der Einsatz von

- Metallionenchelatoren,
- antiinflammatorischen Substanzen sowie
- cholesterinsenkenden Mitteln.

Nachdem das Komplexieren und Abfangen von Kupfer- und Zinkionen durch Clioquinol im Tierversuch bereits zur Reduktion der Bildung von Amyloid-Plaques geführt hat (Cherny et al. 1999, 2001), sind nun erste klinische Studien mit **Chelatoren** konzipiert. Das Rationale beim Abfangen von zweiwertig positiven Kupfer- und Zinkionen besteht darin, dass Aβ quasi als Metalloprotein eine hohe Affinität für solche Ionen aufweist, was allgemein mit einer erhöhten Aggregationsfähigkeit und Toxizität des Aβ in Verbindung gebracht wird.

Für verschiedene **antiinflammatorische Substanzen** wurde bereits gezeigt, dass auf der Grundlage von retrospektiven Studien ein positiver Effekt auch im Alzheimer-Patienten zu erwarten wäre. Wie gezeigt wurde, können v. a. nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAID) die Freisetzung von Aβ42 aus unterschiedlichen neuronalen Zellkulturen, die APP überexprimieren, verhindern. Ähnliche Substanzen wurden auch bereits in Mäusen, die transgen für APP oder Präsenilin-1 sind, mit Erfolg untersucht (Weggen et al. 2001; Jantzen et al. 2002). Verschiedene Kurzzeitstudien bei Alzheimer-Patienten sind derzeit in Arbeit, und die Befunde werden mit großem Interesse erwartet. Der wesentliche Vorteil des Einsatzes der bekannten antiinflammatorischen Substanzen ist die Verfügbarkeit ihrer Daten zur Toxikologie und Pharmakologie beim Menschen. Da NSAID ganz allgemein entzündungshemmend wirken, könnten Alzheimer-präventive Effekte aber durchaus auf der Unterdrückung der für die Alzheimer-Pathologie typischen inflammatorischen Mediatoren beruhen (Klegeris u. McGeer 2005).

Ähnliches gilt für einen weiteren experimentell-therapeutischen Ansatz, der ebenfalls prinzipiell auf die Verhinderung der Amyloid-Pathobiochemie im Alzheimer-Fall abzielt. Verschiedene präklinische Befunde belegen einen Einfluss der intrazellulären Cholesterinkonzentration auf die APP-Prozessierung. Es stellte sich heraus, dass **cholesterinsenkende Substanzen** eine Verschiebung der intrazellulären Biochemie der amyloidogenen zum nichtamyloidogenen Prozessierungsweg bewirken. Der genaue Mechanismus dieser Aktivität ist in Untersuchung. Es wird aber diskutiert, dass möglicherweise eine Interaktion zwischen den Cholesterinsenkern mit der γ-Sekretaseaktivität vorliegt (Simons et al. 1998; Fassbender et al. 2001; Golde u. Eckman 2001). In Vorbereitung erster prospektiver Untersuchungen des Effekts von cholesterinsenkenden Mitteln auf die AD deuten retrospektive Studien auf vorteilhafte Effekte der Cholesterinsenker mit Blick auf die Häufigkeit der AD hin (Wolozin et al. 2000). Der Wirkmechanismus der meisten Statine ist bekannt und beruht auf der Inhibition eines Schrittmacherenzyms in der Cholesterinbiosynthese. Dennoch bleibt zu bedenken, dass Statine Nebenwirkungsprofile zeigen, die sich biochemisch ableiten lassen und in Zusammenhang stehen mit dem Metabolismus des Selens, eines Spurenelements, das für den Aufbau von Selenoproteinen benötigt wird (Moosmann u. Behl 2004).

11.4.4 Tau-Protein

Zusätzlich zu den Amyloidablagerungen (senilen Plaques) sind intrazelluläre Versteifungen, gebildet durch gepaarte helikale Filamente (PHF; *neurofibrillary tangles*) bestehend aus abnorm phosphoryliertem Tau-Protein, als histopathologisches Merkmal der AD bekannt (Terry 1996). Das Tau-Protein ist ein Protein, welches an Mikrotubuli der Zelle bindet und dabei zu deren Stabilisierung in ihrer Funktion als Transportproteine beiträgt. Analog zu Befunden, die die Amyloid-Hypothese unterstützen, führen Mutationen im Tau-Gen zur autosomal-dominant erblichen Frontotemporaldemenz (FTDP-17; Hutton et al. 1998). Die Frontotemporaldemenz weist eine erhebliche Ausbildung von Neurofibrillenbündeln auf, jedoch keinerlei Amyloidablagerung.

Zusätzlich zur Alzheimer-Demenz und der Frontotemporaldemenz werden Tau-Fibrillenbündel auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen des Menschen vorgefunden, so bei der Pickschen Erkrankung, der amyotrophen Lateralsklerose u. a. Die weite Verbreitung dieses histopathologischen Merkmals, das bereits von Alois Alzheimer erstmals beschrieben wurde, lässt vermuten, dass die intrazellulären Neurofibrillenbündel eine Folge des Alzheimer-assoziierten Pathomechanismus darstellen und möglicherweise nicht ursächlich für die Erkrankung sind. Dennoch ist die sich aus dem Tau-Konzept ableitende **Tau-Hypothese der Entstehung der AD** intensiv beforscht. Auch gibt es experimentelle Daten, die eine klare Verbindung zwischen der Amyloid- und der Tau-Pathologie bei der AD belegen.

11.5 Oxidativer Stress

Die physiologischen Prozesse unseres Körpers stehen unter dem ständigen Einfluss von molekularem Sauerstoff (O_2). Zwangsläufig entstehende Sauerstoffradikale und andere reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (z. B. H_2O_2, NO) werden durch enzymatische und nichtenzymatische Schutzsysteme (**Antioxidanzien**) entgiftet. Eine Störung des Gleichgewichts zwischen der Entstehung von

Sauerstoffradikalen, die zum Teil physiologische Signalfunktionen erfüllen, und Antioxidanzien ist definiert als oxidativer Stress (Sies 1986). Die reaktiven Sauerstoff- und teilweise auch Stickstoffspezies können bei intrazellulärer Akkumulation eine Vielzahl von zerstörerischen Aktivitäten entwickeln und so vor allen Dingen zur Oxidation von Proteinen, DNA und Lipiden führen. Eine Vielzahl von intrazellulären Quellen ist beschrieben, die zur Entstehung von Sauerstoff- und Stickstoffradikalen führen, und für zahlreiche degenerative Prozesse ist der Einfluss von Oxidationen in der Entstehung und der Progression der entsprechenden Krankheit eindeutig belegt.

Die AD ist die mit am besten beschriebene Erkrankung mit Blick auf den Einfluss von oxidativem Stress und der zerstörerischen Aktivität freier Radikale (Christen 2000; Moosmann u. Behl 2002). Erst kürzlich wurde gezeigt, dass der Zeitpunkt des ersten Auftretens oxidativ veränderter Metaboliten beim Down-Syndrom, bei der AD sowie einer Vielzahl von Tiermodellen dieser Erkrankungen sehr dafür spricht, dass Oxidationen sehr frühe Ereignisse in der Entstehung dieser degenerativen Syndrome darstellen (Nunomura et al. 2001).

Verschiedene quantitative Markermoleküle oxidativer Vorgänge im Gehirn von Alzheimer-Patienten sind beschrieben und können experimentell sehr gut nachgewiesen werden. Zusätzlich zur Oxidation von Lipiden, Proteinen und DNA sind *advanced glycation endproducts* (AGE) in Alzheimer-Hirngewebe identifiziert worden, die eine Oxidation von Zuckermolekülen nahe legen. In einer Vielzahl von Übersichtsartikeln wurde die Bedeutung von Oxidanzien bei neurodegenerativen Prozessen beschrieben (Pratico u. Delanty 2000; Moosmann u. Behl 2002). Ein wesentlicher Hinweis für die besondere Bedeutung von oxidativem Stress bei Morbus Alzheimer ergibt sich eher indirekt aus der protektiven Aktivität von antioxidativen Molekülen, die in verschiedenen Zellsystemen, aber auch im Versuchstier und in klinischen Studien bereits eingesetzt wurden. Bei den verwendeten Antioxidanzien handelt es sich um unterschiedliche Moleküle wie beispielsweise

- Acetylcarnitin,
- Idebenon,
- *N*-Acetylcystein,
- Vitamin E und
- Vitamin C.

Gerade für die kombinierte Verabreichung von **Vitamin E und Vitamin C**, den beiden bedeutendsten fett- und wasserlöslichen Antioxidanzien des Körpers, wurde eine protektive Rolle auch in einer klinischen Studie nachgewiesen (Zandi et al. 2004).

11.6 Hormonelle Faktoren

Bei der Untersuchung der möglichen Ursachen der sporadischen Formen von Morbus Alzheimer sind besonders auch Veränderungen in der altersassoziierten Physiologie zu berücksichtigen. Hier spielen insbesondere die Veränderungen in der **Hormonhomöostase** eine entscheidende Rolle.

Dabei hat sich die Diskussion der letzten Jahre besonders um das weibliche Sexualhormon **Östrogen** gedreht. Es ist unumstritten, dass steroidale Hormone wie das Östrogen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung, Reifung und Funktion des zentralen und peripheren Nervensystems ausüben. Ein Wegfall dieser Östrogenaktiviät, beispielsweise während der weiblichen Menopause, kann zu pathophysiologischen Veränderungen und z. T. zu Destabilisierungen im Nervensystem führen. Dies wiederum hat eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber neurodegenerativen Prozessen zur Folge, weshalb seit vielen Jahren Östrogen- sowie Hormonersatztherapien zur Prävention allgemeiner degenerativer Prozesse, einschließlich neurodegenerativer Prozesse, diskutiert und eingesetzt wurden. Es ist unumstritten, dass Östrogen neurotrophe und neuroprotektive Aktivitäten besitzt (McEwen 2001; Behl 2002a,b).

In vielen retrospektiven Studien wurde der präventive Effekt des Östrogens auf die Häufigkeit der AD bei Frauen, die sich einer Östrogenersatztherapie unterzogen hatten, belegt (Henderson 2004). Prospektive Studien wurden initiiert und teilweise wieder abgebrochen, weshalb der schützende Effekt der Östrogenersatztherapie mit Blick auf neuronale Funktionen beim Menschen z. T. in Zweifel gezogen wurde (Anderson et al. 2004). Wichtig hierbei anzumerken ist, dass Studiendesign und sonstige Parameter der abgebrochenen Studie mehr als diskussionswürdig sind, und es bleibt zu hoffen, dass die Frage nach neuropräventiven Aktivitäten des Östrogens beim Menschen in besser konzipierten und durchgeführten klinischen Studien beantwortet werden kann. Vom heutigen Standpunkt aus lässt sich deshalb die Wirksamkeit von Östrogenen in der Neuroprävention beim Menschen noch nicht abschließend formulieren.

Die biochemische Interaktion von Östrogen und seinen Rezeptoren mit Prozessen, die mit der AD in Verbindung gebracht werden (APP-Prozessierung, Tau-Phosphorylierung), sind an Modellsystemen klar belegt (Behl 2002b). Die klinische Umsetzbarkeit dieser protektiven Ansätze muss erst noch endgültig geprüft werden.

Literatur

Albers DS, Beal MF (2000) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and neurodegenerative disease. J Neural Transm (Suppl) 59: 133–154

Alzheimer A (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Zeitschrift für Psychiatrie und psychiatrisch-gerichtliche Medizin 64: 146–148

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al; Women's Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 291(14): 1701–1712

Bard F, Cannon C, Barbour R et al (2000) Peripherally administered antibodies against amyloid A beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer`s disease. Nature Med 6(8): 916–919

Behl C (2002a) Oestrogen as a neuroprotective hormone. Nature Rev Neurosci. 3(6): 433–442

Behl C (2002b) Estrogen can protect neurons: modes of action. J Steroid Biochem Mol Biol. 83(1–5): 195–197

Bliss TV, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 361(6407): 31–39

Braak H, Braak E (1991) Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol (Berl) 82(4): 239–259

Cherny RA, Legg JT, McLean CA et al (1999) Aqueous dissolution of Alzheimer's disease beta amyloid deposits by biometal depletion. J Biol Chem 274(33): 23223–23228

Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME et al (2001) Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. Neuron 30(3): 665–676

Christen Y (2000) Oxidative stress and Alzheimer`s disease. Am J Clin Nutr 71(2): 621S–629S

Citron M (2004) Beta-secretase inhibition for the treatment of Alzheimer's disease – promise and challenge. Trends Pharmacol Sci 25(2): 92–97

Courtney C, Farrell D, Gray R et al; AD2000 Collaborative Group (2004) Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004 363(9427): 2105–2115

Cummings JL (2000) Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. Neurobiol Aging 21(6): 845–861

Davis KL, Mohs RC, Marin D et al (1999) Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer`s disease. JAMA 281(15): 1401–1406

DeKosky ST, Ikonomovic MD, Styren SD et al (2002) Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. Ann Neurol 51(2): 145–155

DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM (2001) Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 98(15): 8850–8855

Dewachter I, Van Leuven F (2002) Secretases as targets for the treatment of Alzheimer's disease: the prospects. Lancet Neurol 1(7): 409–416

Dodart JC, Bales KR, Gannon KS et al (2002) Immunization reverses memory deficits without reducing brain A beta burden in Alzheimer's disease model. Nature Neurosci 5(5): 452–457

Doody RS, Stevens JC, Beck C et al (2001) Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56(9): 1154–1166

Fassbender K, Simons M, Bergmann C et al (2001) Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides A beta 42 and A beta 40 in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 98(10): 5856–5861

Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN (2001) Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. Lancet 358(9277): 201–205

Golde TE, Eckman CB (2001) Cholesterol modulation as an emerging strategy for the treatment of Alzheimer's disease. Drug Discov Today 6(20): 1049–1055

Greenamyre JT, Porter RH (1994) Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. Neurology 44(11 Suppl 8): S7–S13

Haass C (2004) Take five-BACE and the gamma-secretase quartet conduct Alzheimer's amyloid beta-peptide generation. EMBO J 23(3): 483–488

Haass C, Selkoe DJ (2007) Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β-peptide. Nature Rev Mol Cell Biol 8(2): 101–112

Hardy J, Selkoe DJ (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 297(5580): 353–356

Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA et al (1995) Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. JAMA 273(17): 1354–1359

Heckl S, Pipkorn R, Nagele T, Vogel U, Kuker W, Voight K (2004) Molecular imaging: Bridging the gap between neuroradiology and neurohistology. Histol Histopathol 19(2): 651–668

Henderson VW (2004) Hormone therapy and Alzheimer's disease: benefit or harm? Expert Opin Pharmacother 5(2): 389–406

Hoyer S, Riederer P (2003) Pathomechanisms and hypothesis-guided therapeutic strategies for late-onset Alzheimer's disease. Fortschr Neurol Psychiatr 71(1): S16–S26

Hutton M, Lendon CL, Rizzu P et al (1998) Association of missense and 5′-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature 393(6686): 702–705

Jann MW, Shirley KL, Small GW (2002) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. Clin Pharmacokinet 41(10): 719–739

Jantzen PT, Connor KE, DiCarlo G et al (2002) Microglial activation and beta-amyloid deposit reduction caused by a nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug in amyloid precursor protein plus presenilin-1 transgenic mice. J Neurosci 22(6): 2246–2254

Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW et al (2005) Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer`s disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. Radiology 234(3): 851–859

Klegeris A, McGeer PL (2005) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other anti-inflammatory agents in the treatment of neurodegenerative disease. Curr Alzheimer Res 2: 355–365

Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson TR (2003) Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ 169(6): 557–564

McEwen BS (2001) Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. J Appl Physiol 91(6): 2785–2801

Molinuevo JL, Garcia-Gil V, Villar A (2004) Memantine: an antiglutamatergic option for dementia. Am J Alzheimers Dis Other Demen 19(1): 10–18

Monsonego A, Weiner HL (2003) Immunotherapeutic approaches to Alzheimer's disease. Science 302(5646): 834–838
Moosmann B, Behl C (2002) Antioxidants as treatment for neurodegenerative disorders. Expert Opin Investig Drugs 11(10):1407–1435
Moosmann B, Behl C (2004) Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. Lancet 363(9412): 892–894
Nordberg A, Svensson AL (1998) Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. Drug Safety 19(6): 465–480
Nunomura A, Perry G, Aliev G et al (2001) Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer`s disease. J Neuropathol Exp Neurol 60(8): 759–767
Permanne B, Adessi C, Saborio GP et al (2002) Reduction of amyloid load and cerebral damage in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by treatment with a beta-sheet breaker peptide. FASEB J 16(8): 860–862
Perry E (1988) Acetylcholine and Alzheimer's disease. Br J Psychiatry 152: 737–740
Pietrzik C, Behl C (2005) Concepts for the treatment of Alzheimer's disease: molecular mechanisms and clinical application. Int J Exp Path 86: 173–185
Pratico D, Delanty N (2000) Oxidative injury in diseases of the central nervous system: focus on Alzheimer's disease. Am J Med 109(7): 577–585
Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ; Memantine Study Group (2003) Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 348(14): 1333–1341
Royall D (2003) The »Alzheimerization« of dementia research. J Am Geriatr Soc 51(2): 277–278
Saito Y, Suzuki K, Nanba E, Yamamoto T, Ohno K, Murayama S (2002) Niemann-Pick type C disease: accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid beta deposition associated with apolipoprotein E epsilon 4 homozygosity. Ann Neurol 52(3): 351–355
Scarpini E, Scheltens P, Feldman H (2003) Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. Lancet Neurol 2(9): 539–547
Schenk D (2002) Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. Nature Rev Neurosci 3(10): 824–828
Schenk D, Barbour R, Dunn W et al (1999) Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400(6740): 173–177
Scott LJ, Goa KL (2000) Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs 60(5): 1095–1122
Selkoe DJ (1999) Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. Nature 399(6738): A23–A31
Sies H (1986) Biochemistry of oxidative stress. Angew Chem Int Edn 25: 1058–1071
Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K (1998) Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. Proc Natl Acad Sci USA 95(11): 6460–6464
Smith MA, Casadesus G, Joseph JA, Perry G (2002) Amyloid-beta and tau serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. Free Radic Biol Med 33(9): 1194–1199
Sucher NJ, Awobuluyi M, Choi YB, Lipton SA (1996) NMDA receptors: from genes to channels. Trends Pharmacol Sci 17(10): 348–355
Tanzi RE, Bertram L (2001) New frontiers in Alzheimer's disease genetics. Neuron 32(2): 181–184
Terry RD (1996) The pathogenesis of Alzheimer`s disease: an alternative to the amyloid hypothesis. J Neuropathol Exp Neurol 55(10): 1023–1025
Trojanowski JQ (2002) Tauists, Baptists, Syners, Apostates, and new data. Ann Neurol. 52(3):263–265
Trojanowski JQ, Ishihara T, Higuchi M et al (2002) Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex: transgenic mice provide insights into mechanisms underlying a common tauopathy in an ethnic minority on Guam. Exp Neurol 176(1): 1–11
Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S et al (2004) In-vivo imaging of Alzheimer`s disease beta-amyloid with [11C]SB-13 PET. Am J Geriatr Psychiatry 12(6): 584–595
Walter J, Kaether C, Steiner H, Haass C (2001) The cell biology of Alzheimer's disease: uncovering the secrets of secretases. Curr Opin Neurobiol 11(5): 585–590
Weggen S, Eriksen JL, Das P et al (2001) A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A beta 42 independently of cyclooxygenase activity. Nature 414(6860): 212–216
Weiner HL, Lemere CA, Maron R et al (2000) Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. Ann Neurol 48(4): 567–579
Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR (1981) Alzheimer`s disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis.Ann Neurol 10(2): 122–126
Winkler J, Thal LJ, Gage FH, Fisher LJ (1998) Cholinergic strategies for Alzheimer's disease. J Mol Med 76(8): 555–567
Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G (2000) Decreased prevalence of Alzheimer`s disease associated with 3-hydroxy-3-methyglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arch Neurol 57(10): 1439–1443
United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2002) World Population Ageing: 1950–2050. Report as a contribution to the 2002 World Assembly on Ageing.
Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS et al; Cache County Study Group (2004) Reduced risk of Alzheimer's disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. Arch Neurol 61(1): 82–88

Abhängiges Verhalten

Andreas Heinz und Thorsten Kienast

11.7 Toleranzentwicklung und Sensitivierung

Vielfältige Lernmechanismen stehen mit der Entstehung und Aufrechterhaltung der Abhängigkeitserkrankungen in Verbindung und werden über unterschiedliche neurobiologische Systeme vermittelt. Alkohol und andere Drogen wirken auf das Gehirn ein und führen zu langfristigen Veränderungen, die mit den Begriffen Toleranzentwicklung und Sensitivierung beschrieben werden.

Unter der **Toleranzentwicklung** wird dabei die Abschwächung der Drogenwirkung bei chronischem Konsum verstanden, sodass der abhängig Kranke immer größere Mengen der Droge zuführen muss, um eine vergleichbare psychische und physische Wirkung zu erzielen. Das Gehirn passt sich schrittweise an die Drogenwirkungen an, und ein plötzliches Absetzen der Alkohol- bzw. Drogenzufuhr führt zu Entzugssymptomen (Koob u. LeMoal 1997; Nestler u. Aghajanian 1997).

Das Phänomen der **Sensitivierung** beschreibt den umgekehrten Effekt, nämlich eine verstärkte Drogenwirkung bei erneuter Exposition, der v. a. im Rückfallgeschehen eine zentrale Bedeutung zukommen könnte (Robinson u. Berridge 2003). Denn wenn der erneute Alkoholkonsum auch nach längerfristiger Abstinenz noch auf ein sensitiviertes System trifft und somit zu gesteigerten Wirkungen führen kann, wäre erklärlich, wieso selbst eine kleine Alkoholdosis zum Wiederauftreten abhängigen Verhaltens führen kann (Übersicht: Toleranzentwicklung versus Sensitivierung).

Toleranzentwicklung versus Sensitivierung

- **Toleranzentwicklung**
  Die Drogenwirkung auf das Gehirn wird durch eine Gegenregulation (Neuroadaptation) ausgeglichen.
  Die neuronale Übertragung stabilisiert sich auf dem neuen Niveau.
  Bei Wegfall der Drogenwirkung kommt es zur Entzugssymptomatik.
- **Sensitivierung**
  Die Drogenwirkung auf das Gehirn fördert Veränderungen, die bei erneuter Drogeneinnahme zu verstärkten Reaktionen führen.
  Reize, die den Situationen der Drogeneinnahme ähneln, lösen eine vergleichbare neurobiologische Reaktion aus.

Eine gesteigerte Drogentoleranz führt zu weiterer Dosiserhöhung und bei plötzlichem Absetzen der Drogen zur Dysbalance im Gehirn, das sich an den steigenden Drogenkonsum angepasst hat. Der dann auftretende **Entzug** kann direkt zum **Rückfall** führen, wenn die Patienten versuchen, den quälenden Entzugssymptomen durch erneute Drogeneinnahme zu entgehen. Für die längerfristigen Rückfälle sind wahrscheinlich eher Sensitivierungsvorgänge entscheidend. Demnach könnte **Sensitivierung des dopaminergen Verstärkungssystems** dazu beitragen, dass drogenassoziierte, konditionierte Reize die Aufmerksamkeit auf sich ziehen und als besonders erstrebenswert erscheinen. Diese konditionierte Aufmerksamkeitszuwendung könnte das neurobiologische Korrelat des **Drogengedächtnisses** sein und dazu führen, dass auch nach jahrelanger Abstinenz eine einmalige Drogenexposition zum überwältigenden Verlangen nach der Suchtsubstanz führt.

Möglicherweise wirken verhaltenstherapeutische Expositionstherapien, in denen das konditionierte Verlangen nach Drogen habituiert, auf dieses neurobiologische Verstärkungssystem ein. Auch die so genannten Anti-Craving-Substanzen wie Naltrexon oder Acamprosat reduzieren möglicherweise die Anreizhervorhebung drogenassoziierter Reize, indem sie indirekt die Dopaminfreisetzung blockieren. Sinnvoll erscheint ihr Einsatz nur im Zusammenhang mit einer psychosozialen Therapie, die die gesamte Lebenssituation des Patienten einbezieht.

Die hier angesprochenen Mechanismen werden im Folgenden in Bezug zu ihren neurobiologischen Grundlagen und den sich andeutenden Behandlungsmöglichkeiten diskutiert.

11.8 Toleranzentwicklung im dopaminergen Verstärkungssystem

Verschiedene Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial stimulieren die Dopaminfreisetzung im Bereich des dorsalen und ventralen Striatum, das auch als **Nucleus accumbens** bezeichnet wird. Es wurde postuliert, dass diese reizabhängige Dopaminausschüttung subjektiv belohnend sei und zum verstärkten Auftreten all jener Verhaltensweisen führe, die die dopaminerge Stimulation ausgelöst hat, sodass es schließlich zur chronischen Drogeneinnahme komme (Wise 1988; Berridge u. Robinson 1998). Eine neurobiologisch fundierte **Toleranzbildung** wurde besonders im Hinblick auf dieses dopaminerge Verstärkungssystem diskutiert (Übersicht, s. oben; Wise 1988; Koob u. Le Moal 1997, 2001). Demnach führt die Einnahme verschiedenster Drogen aufgrund der wiederholten Dopaminfreisetzung langfristig zu einer gegenregulatorisch bedingten, **verminderten Empfindlichkeit** (»Sensitivität«) der zentralen Dopaminrezeptoren (Abb. 11.3).

11

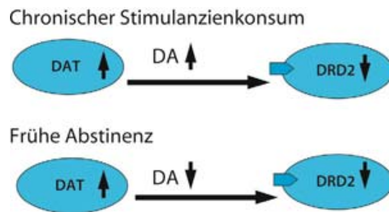


Abb. 11.3. Chronische Kokaineinnahme steigert die synaptische Dopaminkonzentration (*DA*) und führt gegenregulatorisch zur verminderten Empfindlichkeit der postsynaptischen Dopamin-D_2-Rezeptoren (*DRD_2*) sowie präsynaptisch zur verminderten Dopaminproduktion und zur erhöhten Verfügbarkeit der durch Kokain blockierten Dopamintransporter (*DAT*), die die Wiederaufnahme des freigesetzten Dopamins regulieren. Im Kokainentzug und in der frühen Abstinenz kommt es aufgrund der Persistenz dieser Anpassungsvorgänge zu einem überdauernden striären Dopaminmangel. (Aus Heinz und Batra 2003)

Weiterhin zeigten bildgebende Studien an Patienten mit Alkohol-, Opiat- oder Kokainabhängigkeit in Phasen der **Abstinenz** zusätzlich eine Reduktion der zentralen Dopamin-D_2-Rezeptoren, die sich wahrscheinlich gegenregulatorisch während des chronischen Substanzkonsums und der damit verbundenen Dopaminfreisetzung eingestellt hatte. Dieser Befund blieb bei einigen Patienten über viele Monate bestehen und erholte sich nur sehr langsam (Heinz et al. 1996; Lingford-Hughes u. Nutt 2003). Wenn nun in der Abstinenz die externe Stimulation der Dopaminfreisetzung entfällt, sollte der resultierende Mangel dopaminerger Neurotransmission zu einem Ausfall des Belohnungssystems führen. Es wurde angenommen, dass sich diese Störung des Belohnungssystems subjektiv als depressiv-dysphorische Verstimmung oder **Anhedonie** manifestiert, also als Unfähigkeit, Freude zu empfinden (Wise 1982; Heinz et al. 1994; Koeltzow u. White 2003).

11.8.1 Toleranzentwicklung bei Kokainkonsum

Tatsächlich konnte bei chronischem Kokainkonsum eine derartige Anpassung (»Neuroadaptation«) der dopaminergen Übertragung an die chronische Stimulation beobachtet werden. Kokain erhöht die synaptische Dopaminkonzentration durch Blockade der Wiederaufnahmemechanismen, der so genannten Dopamintransporter. Als gegenregulatorische Anpassung wird dementsprechend bei chronischer Kokaineinnahme die Zahl der postsynaptischen Dopamin-D_2-Rezeptoren vermindert, sodass das synaptisch erhöhte Dopamin auf weniger Empfangsstrukturen trifft, die eine Überaktivierung der nachfolgenden Nervenzellen auslösen können (Volkow et al. 1997; Martinez et al. 2004).

Auch präsynaptisch finden gegenregulatorische Anpassungsvorgänge statt. So ist die durch Stimulanzien freisetzbare Dopaminmenge reduziert, was als Ausdruck einer präsynaptisch verminderten Dopaminproduktion gewertet werden kann (Volkow et al. 1997). Zudem werden die durch Kokain blockierten Dopamintransporter hochreguliert, was offensichtlich der Kokainwirkung entgegenwirkt und zur raschen Wiederaufnahme des synaptisch freigesetzten Dopamins beiträgt (Lin u. Uhl 2002).

Kommt es im Kokainentzug nun zum plötzlichen Wegfall der bisherigen drogeninduzierten Blockade der Dopaminwiederaufnahme, dann fällt die synaptische Dopaminkonzentration rasch ab. Da sich die postsynaptische Verminderung der striären D_2-Rezeptoren nur verzögert zurückbildet und auch drei Wochen nach dem Kokainentzug noch nachweisbar ist (Volkow et al. 1997), kommt es in dieser Zeit zu einem Dopaminmangel (Abb. 11.3), der mit dysphorischer Verstimmung und der Neigung verbunden sein könnte, diesen negativen Stimmungszustand durch erneute Kokaineinnahme zu beseitigen (Heinz et al. 1994; Koeltzow u. White 2003).

11.8.2 Sekundäre Veränderungen im opioidergen System bei chronischem Kokainkonsum

Ein weiterer gegenregulatorischer Mechanismus bei chronischer Kokaineinnahme betrifft das opioiderge System. Die striäre Dopaminfreisetzung wird durch µ-Opiatrezeptoren im **ventralen Tegmentum** – dem Bereich der Kernregion dopaminerger Projektionsbahnen in das ventrale Striatum – stimuliert, durch κ-Rezeptoren im Striatum jedoch gehemmt (Spanagel et al. 1992). Eine Untergruppe dieser κ-Rezeptoren wird nun bei chronischer Kokaineinnahme im ventralen Striatum offenbar erhöht. Zudem bewirkt die chronische Kokaineinnahme, dass der Transkriptionsfaktor **CREB** (*cAMP response element binding protein*) im ventralen Striatum verstärkt gebildet wird und vermittels einer Genaktivierung die Bildung des körpereigenen Opioids **Dynorphin** stimuliert, welches an diese κ-Rezeptoren bindet (Carlezon et al. 1998; Walters et al. 2003).

Die Aktivierung dieser körpereigenen Opioide und ihrer Rezeptoren bewirkt demnach eine weitere Verminderung der Dopaminfreisetzung im ventralen Striatum. Dieser Mechanismus wird also dazu beitragen, während der Kokaineinnahme eine Überstimulation der dopaminergen Neurotransmission im ventralen Striatum zu verhindern, kann aber nach dem Kokainentzug zum Dopaminmangel und zu negativen Stimmungszuständen führen.

11.8.3 Toleranzentwicklung bei chronischem Opiatkonsum

Auch die chronische Opiateinnahme führt zu lang dauernden Anpassungsvorgängen, die im Opiatentzug zu negativen Stimmungszuständen und schweren körper-

lichen Entzugserscheinungen führen können. Interessanterweise findet sich bei chronischer Opiateinnahme keine Verminderung der μ-Opiatrezeptoren im ventralen Striatum, sodass die subjektiv angenehmen, euphorisierenden Wirkungen der Opiateinnahme auch bei chronischem Gebrauch erhalten bleiben können (Noble u. Cox 1996).

Andererseits fällt die über μ-Opiatrezeptoren im Bereich des ventralen Tegmentum stimulierte Dopaminfreisetzung im Morphinentzug rasch ab und erholt sich auch in der ersten Woche der Abstinenz nicht (Diana et al. 1999). Auch die körpereigenen **Endorphine**, die an die μ-Opiatrezeptoren binden, werden unter Opioideinnahme und im Opiatentzug vermindert gebildet (O'Brien et al. 1988), sodass die reduzierte Stimulation der μ-Opiatrezeptoren im Opiatentzug durch den körpereigenen Endorphinmangel noch verstärkt wird.

Zudem entfällt die hemmende Wirkung der Opiate auf das noradrenerge Kerngebiet im Locus coeruleus und damit auf die zentrale noradrenerge Neurotransmission, sodass es im Opiatentzug zum so genannten **Noradrenalinsturm** kommen kann, der subjektiv äußerst unangenehm ist und häufig bereits im Entzug zur erneuten Drogeneinnahme führt (Ivanov u. Aston-Jones 2001).

Wie bei den alkohol- und kokainabhängigen Patienten zeigten PET-Untersuchungen des dopaminergen Systems auch bei opiatabhängigen Personen eine Abnahme der D_2-Rezeptoren im Striatum, die möglicherweise eine Folge der opiatinduzierten erhöhten Dopaminfreisetzung ist (Wang et al. 1997).

11

11.8.4 Konditionierter Entzug bei Opiatabhängigen

Wikler beobachtete bereits 1948, dass bei Heroinabhängigen, die seit mehreren Monaten entzogen hatten, körperliche Entzugssymptome auftraten, nachdem die Droge zur Sprache kam. Daraus folgerte er, dass an den Drogenkonsum klassisch konditionierte Umweltreize zu konditionierten Entzugserscheinungen (*conditioned withdrawal*) führen können (Wikler 1948).

Dieser **konditionierte Opiatentzug** konnte auch im Tierversuch gut belegt werden (Wikler 1948; Siegel 1983). So wurde beobachtet, dass Laborratten, die an eine Opiatgabe in einer bestimmten Umgebung gewöhnt waren, dann Entzugserscheinungen zeigten, wenn sie in diese Umgebung platziert wurden und kein Opiat erhielten. Die Umgebung wirkt offenbar als konditionierter Reiz, der die Erwartung der unmittelbar bevorstehenden Drogenwirkung auslöst. Das Gehirn stellt sich dann auf die sonst üblicherweise folgenden Opiatwirkungen ein und aktiviert derzeit noch nicht näher bekannte gegenregulatorische Mechanismen.

Diese **Gegenregulation** dient dem Schutz des Individuums vor Überdosierung: Wird dieselbe Opiatdosis in einem anderen Kontext konsumiert, in dem keine konditionierten Reize eine Gegenregulation auslösen, kann das betroffene Individuum an derselben Dosis, die nun aber als relative Überdosis wirkt, sterben. Kommt es umgekehrt bei Auftreten konditionierter Drogenreize nicht zum Drogenkonsum, gerät das Individuum aufgrund der akuten Gegenregulation in einen Ungleichgewichtszustand, der sich als konditionierter Entzug zeigt (Siegel 1983). Die damit verbundenen unangenehmen Gefühlszustände sollen dann zu Drogenverlangen und erneutem Drogenkonsum führen können.

Möglicherweise kommt auch hier **CREB** eine Bedeutung zu. Morphin führt zu einer Phosphorylierung von CREB, und es gibt Hinweise darauf, dass das Ausmaß an phosphoryliertem CREB bei Labortieren in Verbindung mit der konditionierten Platzwahl, dem Ausmaß des Verlangens nach der Substanz und den induzierten Entzugssymptomen in Verbindung steht (Gao et al. 2003)

11.8.5 Toleranzentwicklung bei chronischem Alkoholkonsum

Bei chronischem Alkoholkonsum bildet sich Toleranz gegenüber den Alkoholwirkungen auf das ZNS aus. Diese ist individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und tritt nach unterschiedlichen Zeiträumen auf. Deshalb können Menschen mit langfristig hohem Alkoholkonsum oft sehr viel mehr Alkohol trinken als andere, ohne deshalb beispielsweise eine Dysarthrie oder Ataxie zu zeigen oder stark sediert zu werden. Das Konzept der Toleranzentwicklung fußt auf der Annahme, dass das Gehirn als autoregulatives Organ auf die Beibehaltung einer Homöostase, d. h. eines Gleichgewichtszustands, eingerichtet ist. Wird diese Homöostase durch chronischen Alkoholkonsum gestört, finden zentralnervöse Anpassungsvorgänge statt, die den Alkoholwirkungen entgegengesetzt sind. Die Toleranzentwicklung beruht demnach auf neuroadaptiven, der Substanzwirkung entgegengesetzten Anpassungsvorgängen (Koob u. Le Moal 1997).

Dieser neue Gleichgewichtszustand lässt sich aber nur so lange aufrechterhalten, wie der Alkoholkonsum auch tatsächlich besteht. Wird der Alkoholkonsum plötzlich unterbrochen, fehlt das »Gegengewicht« zu den neuroadaptiven Anpassungsvorgängen und das zentralnervöse Ungleichgewicht manifestiert sich als Entzugssymptomatik. Laut Edwards (1990) stehen die **Toleranzentwicklung** und das **Auftreten von Entzugssymptomen** im Zentrum des modernen Abhängigkeitskonzepts. Eine Abhängigkeitserkrankung ist demnach dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz immer wieder zugeführt werden muss, um das Entstehen einer Entzugssymptomatik zu vermeiden. Entscheidend ist, dass sich die gegenregulatorischen Anpassungsvorgänge im Gehirn nach Absetzen des Alkohols nur zeitverzögert zurückbilden (Heinz u. Batra 2003),

sodass die Patienten therapeutisch begleitet werden müssen, um angesichts der unangenehmen Erlebnisse im Entzug nicht wieder rückfällig zu werden.

Bei chronischem Alkoholkonsum sind an der Toleranzentwicklung und der Entstehung der Entzugssymptomatik v. a. das glutamaterge und das GABAerge Neurotransmittersystem beteiligt (Tsai et al. 1995). Die Neurotransmitter **Glutamat** und **GABA** (γ-Aminobuttersäure) tragen entscheidend zur schnellen Informationsverarbeitung im Kortex und in subkortikalen Arealen bei. Während eine glutamaterge Neurotransmission im Wesentlichen eine exzitatorische Funktion hat und die so stimulierten Nervenzellen aktiviert, inhibiert GABA die innervierten Neurone.

Im ZNS werden prä- und postsynaptische $GABA_A$- und $GABA_B$-Rezeptoren ausgebildet, wobei die $GABA_A$-Rezeptoren jene Strukturen sind, an die auch Benzodiazepine binden (Benkert u. Hippius 2007). Alkohol aktiviert die inhibitorische Wirkung der $GABA_A$-Rezeptoren und wirkt so subjektiv sedierend. Die Toleranzentwicklung gegenüber den sedierenden Wirkungen des Alkohols wird nun offenbar durch eine Verminderung der $GABA_A$-Rezeptoren bewirkt, die sich im Entzug nur verzögert zurückbildet und auch nach kurzfristiger Abstinenz noch nachzuweisen war. Zudem blockiert Alkohol in höherer Dosierung die Übertragung an einem der Glutamatrezeptoren, dem **NMDA-Rezeptor** (Tsai et al. 1995). Dabei bindet Ethanol an eine spezifische Stelle des NMDA-Rezeptors, über die sonst Glycin die glutamaterge Übertragung verstärkt (Mihic et al. 1997).

In Tierversuchen zeigte sich, dass bei chronischem Alkoholkonsum die Zahl der in ihrer Funktion gehemmten NMDA-Rezeptoren ansteigt, offenbar ein gegenregulatorischer Mechanismus zur Aufrechterhaltung der zentralnervösen Homöostase. Am Anstieg der Funktion der NMDA-Rezeptoren ist offenbar das Enzym »Fyn« beteiligt, das diese Rezeptoren phosphoryliert. Es gehört zur Familie der Tyrosinkinasen. Mäuse, bei denen dieses Gen gezielt ausgeschaltet wurde (so genannte Knock-out-Tiere) entwickelten keine Alkoholtoleranz (Boehm et al. 2003). Ist dieses Enzym nicht ausgeschaltet, führt chronischer Alkoholkonsum zu einer Hochregulierung der NMDA-Rezeptoren und bei plötzlicher Unterbrechung der (hemmenden) Alkoholzufuhr zu einer **glutamatergen Übererregung.** Denn jetzt trifft der exzitatorische Botenstoff Glutamat auf eine erhöhte Zahl glutamaterger Rezeptoren, die nicht länger durch Alkohol in ihrer Wirkung blockiert werden. Damit verschiebt sich das zentralnervöse Gleichgewicht zwischen Exzitation und Sedation, und es kann zu Krampfanfällen und anderen Entzugssymptomen kommen (Tsai et al. 1995).

Im akuten Entzug führt das akute Überwiegen der glutamatergen Exzitation auch zur Enthemmung weiterer Botenstoffsysteme, wie beispielsweise zur Stimulation des Kerngebiets **noradrenerger** Nervenzellen im Locus coeruleus des Hirnstamms (Engbert u. Hajos 1992). Durch die Enthemmung der zentralen noradrenergen Neurotransmission kann es zum Auftreten weiterer vegetativer Entzugssymptome kommen (Heinz u. Batra 2003).

Der genannte Mechanismus erklärt eines der sichersten Zeichen des Vorliegens einer Alkoholabhängigkeit: die **morgendliche Entzugssymptomatik** nach Unterbrechung der Alkoholzufuhr während des Schlafs. In diesem Stadium der Abhängigkeitsentwicklung ist die neuroadaptive Anpassung an die chronische Alkoholzufuhr offenbar bereits so stark ausgeprägt, dass eine kurzfristige Unterbrechung der Alkoholzufuhr über Nacht genügt, eine morgendliche Entzugssymptomatik auszulösen.

Im akuten Entzug beruht die therapeutische Wirkung der **Benzodiazepine** und von **Clomethiazol** offenbar darauf, dass sie das zentralnervöse Gleichgewicht wieder in Richtung Sedation verschieben. **Clonidin** hemmt dagegen die sekundär aktivierte noradrenerge Neurotransmission, indem es hemmende Autorezeptoren stimuliert und so die Aktivität der noradrenergen Nervenzellen im Locus coeruleus vermindert (Benkert u. Hippius 2007).

11.8.6 Konditionierter Entzug bei Alkoholabhängigen

Bei bestehender Alkoholabhängigkeit wird der Alkoholkonsum oft deshalb beibehalten, weil die Entzugserscheinungen unangenehm und körperlich bedrohlich sind. Der Alkoholkonsum wird so negativ verstärkt, d. h., der Fortfall der unangenehmen Entzugserscheinungen wird als belohnend erlebt und verstärkt den weiteren Alkoholkonsum (Wise 1988). Dieses Problem müsste sich aber eigentlich erledigt haben, sobald der Entzug überstanden ist. Das ist aber nicht der Fall, denn an den leider häufigen Rückfällen ist offenbar ein Mechanismus beteiligt, der als »konditionierter Entzug« bezeichnet wird.

Unter diesem Konzept wird das Auftreten von Entzugserscheinungen als konditionierte Reaktionen verstanden, ausgelöst durch Umweltreize, die bisher regelmäßig mit dem Alkoholkonsum assoziiert waren. Die Konfrontation mit den konditionierten Reizen löst im Organismus offenbar die Erwartung aus, ein Alkoholkonsum stehe unmittelbar bevor, und es werden kurzfristig im Einzelnen noch nicht näher bekannte gegenregulatorische Mechanismen aktiviert, die eine übermäßige Alkoholwirkung verhindern sollen. Bei Ausbleiben des Alkoholkonsums kommt es zum »konditionierten« Entzug, da die gegenregulatorischen Vorgänge nicht durch die akute Alkoholwirkung ausgeglichen werden (Verheul et al. 1999).

Das **Konzept des konditionierten Entzugs** entstand eigentlich bei Beobachtungen an Opiatabhängigen. Wikler (1948) und Siegel (1983) postulierten, dass opiatassoziierte Reize konditionierte Reaktionen auslösen, die

- der Wirkung der Suchtsubstanz entgegengesetzt sind,
- die Wirkung des Suchtmittels begrenzen und
- eine zu starke Störung der Funktion des ZNS verhindern.

Auch die sedierende Wirkung des Alkohols kann durch eine konditionierte Verstärkung der exzitatorischen Übertragung im Nervensystem ausgeglichen werden, die sich als zentralnervöse Übererregung manifestiert, wenn der erwartete Alkoholkonsum ausbleibt. Die zentralnervöse Enthemmung der glutamatergen und noradrenergen Neurotransmission (Tsai et al. 1995) könnte sich subjektiv als innere Unruhe, Ängstlichkeit und Verlangen nach den beruhigenden Wirkungen des Alkohols manifestieren (Verheul et al. 1999). Tatsächlich berichtete etwa ein Drittel aller alkoholabhängigen Patienten in einer retrospektiven Untersuchung von plötzlich auftretenden Entzugserscheinungen, die dem letzten Rückfall vorausgegangen seien (Heinz et al. 2003).

Das Ungleichgewicht zwischen glutamaterger Erregung und GABAerger Hemmung im konditionierten Entzug könnte durch das Medikament **Acamprosat** ausgeglichen werden. Acamprosat moduliert die glutamaterge Übertragung am NMDA-Rezeptor (Spanagel et al. 1998) und verringerte in kontrollierten Studien die Rückfallrate entgifteter Patienten (Sass et al. 1996). Die subjektiv unangenehmen Wirkungen des konditionierten Entzugs könnten dann besonders ausgeprägt sein, wenn alkoholabhängige Patienten unter stressvollen Situationen leiden, ängstlich oder depressiv verstimmt sind. Es ist möglich, wurde aber empirisch noch nicht belegt, dass diese Menschen besonders gut auf die Behandlung mit Acamprosat ansprechen (Verheul et al. 1999; Kiefer et al. 2003).

11.8.7 Glutamaterge Neurotransmission und ihre Bedeutung für Lernmechanismen und das so genannte Suchtgedächtnis

NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle als wesentlicher Bestandteil neurobiologischer Korrelate des Lernens. Externe Ereignisse werden vom ZNS als raumzeitliche Erregungsmuster in den miteinander vernetzen Nervenzellen repräsentiert. Töne, Gerüche oder Bilder werden von den Sinnesorganen in einen uniformen neuronalen Code übersetzt, der den Entladungsmustern der Aktionspotenziale entspricht und die Erregungsmuster der neuronalen Netze steuert (Roth 1999). Da die einzelnen Nervenzellen über Synapsen miteinander in Verbindung stehen, müssen neu eintreffende Informationen die Stärke dieser synaptischen Verschaltungen beeinflussen, um überdauernde Veränderungen in den neuronalen Erregungsmustern auszulösen.

Hebb (1949) und Konorski (1948) beschrieben einen wesentlichen Mechanismus, der die Stärke dieser synaptischen Verschaltungen steuert. Demnach werden die synaptischen Verbindungen zwischen zwei Nervenzellen verstärkt, wenn sie gleichzeitig aktiv sind. Koinzident auftretende externe Ereignisse können so in den neuronalen Netzen repräsentiert werden. Ein dazu dienlicher Prozess wurde erstmals im Bereich des Hippokampus, einer Hirnregion mit zentraler Bedeutung für Gedächtnisprozesse, identifiziert. Die hochfrequente Stimulation exzitatorischer Bahnen, die in den Hippokampus projizieren, verursacht dort eine akut auftretende, langfristige Zunahme der Stärke der synaptischen Verbindung (Bliss u. Collingridge 1993). Von **Langzeitpotenzierung** (*long-term potentiation*, LTP) wird gesprochen, wenn diese Zunahme der synaptischen Verbindungsstärke über mehrere Stunden andauert. LTP findet sich z. B. im Hippokampus, aber offenbar auch im Neokortex.

An der Entstehung der LTP sind **NMDA-Rezeptoren** offenbar entscheidend beteiligt. Der Ionenkanal der NMDA-Rezeptoren wird durch ein Magnesiumion blockiert. Der Kanal kann nur geöffnet werden, wenn das Magnesiumion aus dem Ionenkanal geschleudert wird. Dazu muss offenbar zum einen Glutamat an den NMDA-Rezeptoren selbst binden und zum anderen die Zellmembran durch eingehende Signale ausreichend depolarisiert werden, die zeitgleich an weiteren Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ eintreffen (Bliss u. Collingridge 1993). Die AMPA-Rezeptoren können die Membran aber nur dann genügend stark depolarisieren, wenn hochfrequent eintreffende exzitatorische Signale kooperativ wirken. Die Öffnung des NMDA-Rezeptors erfolgt also in der Regel nur dann, wenn verschiedene afferente Fasersysteme gleichzeitig aktiv sind. Dies erklärt die Eigenschaft der »**Assoziativität**«, also die Fähigkeit der NMDA-Rezeptoren, koinzident eingehende Signale zu engrammieren (Bliss u. Collingridge 1993).

Ist die Blockade des NMDA-Rezeptors durch Mg^{2+} aufgehoben, kommt es zum Einstrom von Calciumionen in die Nervenzelle. Dieser **Calciumeinstrom** aktiviert eine Vielzahl weiterer Signaltransduktionsmechanismen. Dazu gehört die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) und die direkte Wirkung auf calciumabhängige Ionenkanäle. Besonders wichtig erscheint der Einfluss auf die Gentranskription mit Anstieg verschiedener mRNAs so genannter *immediate early genes* (Bliss u. Collingridge 1993). Diese Interaktion ist ein deutlicher Hinweis darauf, wie externe Informationen vermittelt über neuronale Erregungsmuster die Genexpression steuern können. Die Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) kann die Sensitivität der AMPA-Rezeptoren steigern und so die postsynaptische Erregbarkeit verstärken, während eine Aktivierung der PKC die Funktion der NMDA-Rezeptoren calciumabhängig verstärken kann (Bliss u. Collingridge 1993).

Die LTP wird aber nicht nur durch postsynaptisch, sondern auch durch präsynaptische Mechanismen gewährleistet. Der postsynaptische, NMDA-vermittelte Calciumeinstrom aktiviert u. a. das Enzym NOS (*nitric oxide synthase*) und damit die NO-Synthese (NO: Stickstoffmonoxid). NO selbst wirkt als **retrograder Neurotransmitter**, der postsynaptisch ausgeschüttet wird und die Erregbarkeit der Präsynapse verändert. Weitere retrograd wirkende Substanzen, die die präsynaptische Transmitterfreisetzung verstärken können, sind offenbar Kalium und Arachnidonsäure. Die Arachnidonsäureproduktion wird dabei über den so genannten metabotropen Glutamatrezeptor (mGluR) reguliert, einen weiteren Glutamatrezeptortyp, dessen Aktivierungsniveau ebenfalls über den NMDA-gesteuerten Calciumeinstrom beeinflusst wird (Bliss u. Collingridge 1993).

Da nur das zeitgleiche, »assoziative« Eintreffen hochfrequenter Reizmuster aus verschiedenen Afferenzen die postsynaptische Membran so stark depolarisiert, dass der Magnesiumblock im Ionenkanal des NMDA-Rezeptors aufgehoben wird, erfolgt die Aktivierung des NMDA-Rezeptors im Sinne einer Koinzidenzdetektion. Der postsynaptische Aktivierungszustand reflektiert demnach zeitgleich verarbeitete Reizmuster und kann so die zeitliche Assoziation verschiedener Reize repräsentieren. Der Calciumeinstrom durch den geöffneten Ionenkanal des NMDA-Rezeptors aktiviert dann verschiedene Signaltransduktionsmechanismen, die eine langfristige Erhöhung der Signalüberleitung an dieser Synapse bewirken. Die synaptische Verbindung zwischen zwei Neuronen wird also – wie von Konorski (1948) und Hebb (1949) postuliert – dann erhöht, wenn es zu einer **zeitgleichen Aktivierung** kommt. Die Synapse kann so ein Engramm des zeitgleich auftretenden Aktivierungsmusters bilden.

Deshalb gilt die Verstärkung der synaptischen Verschaltung durch LTP als wesentliches neurobiologisches Korrelat der **Gedächtnisbildung**. Tatsächlich lässt sich LTP besonders gut im Hippokampus und damit in einer für die Gedächtnisleistung zentralen Hirnregion nachweisen. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Ausbildung von LTP auch in anderen Hirnregionen, wie beispielsweise im Kortex (Lisman u. Morris 2001) und in den dopaminergen Zellen des ventralen Tegmentum, auftreten können (Ungless et al. 2001), sodass vermutet werden kann, dass Speicherung von Informationen in verschiedenen Strukturen des Gehirns mit unterschiedlicher Funktion stattfinden könnte.

Eine drogeninduzierte Störung der glutamatergen Neurotransmission am NMDA-Rezeptor kann unterschiedliche **klinische Folgen** haben:

1. Alkohol beeinträchtigt die Glycinbindung am NMDA-Rezeptor, die dort eigentlich die Beseitigung des Magnesiumblocks erleichtern sollte. Deshalb kommt es beim chronischen Alkoholkonsum zu einer verminderten glutamatergen Neurotransmission am NMDA-Rezeptor. Die damit verbundene Störung in der Ausbildung der LTP könnte die Gedächtnisstörungen bei exzessivem Alkoholkonsum (»Blackouts«) erklären (Tsai et al. 1995).
2. Bei chronischem Alkoholkonsum kommt es offenbar kompensatorisch zu einer Hochregulation der NMDA-Rezeptoren. Das neue Gleichgewicht bleibt aber nur solange bestehen, wie weiter Alkohol konsumiert wird. Entfällt im akuten Entzug die hemmende Wirkung des Alkohols auf die Glycinbindung, kann es zur überschießenden Aktivierung der NMDA-Rezeptoren kommen, die sich als akute Entzugssymptomatik manifestieren, aber aufgrund des verstärkten Calciumeinstroms auch zu neurotoxischen Zellschädigungen führen kann (Tsai et al. 1995).
3. Ein dritter Problembereich besteht in der Interaktion mit weiteren Neurotransmittersystemen wie dem dopaminergen System, dem eine zentrale Bedeutung für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Abhängigkeitserkrankungen zukommen soll.

11.9 Sensitivierung

Unter der Sensitivierung wird ein Zustand verstanden, bei dem sowohl die erneute Drogeneinnahme zu verstärkten Wirkungen führt oder bei dem durch minimale Drogenmengen Drogenverlangen und Kontrollverlust ausgelöst werden kann (Robinson u. Berridge 2003). Dieser Vorgang wird darauf zurückgeführt, dass die betroffenen Strukturen im Gehirn empfindlicher auf die Drogenzufuhr reagieren (■ Übersicht: Toleranzentwicklung versus Sensitivierung). Die Sensitivierung stellt damit in gewissem Sinne das Gegenstück zur Toleranzentwicklung dar und spielt möglicherweise zu einem anderen Zeitpunkt in der Suchtentwicklung eine entscheidende Rolle, nämlich bei der erneuten Drogeneinnahme nach vorheriger Abstinenz (Koob u. Le Moal 1997; Robinson u. Berridge 2003). Sensitivierung wurde beispielsweise bei wiederholter Kokaingabe beobachtet, bei der dieselbe Kokaindosis im Tierexperiment zur verstärkten psychomotorischen Aktivierung führt, die Ausdruck der dopaminergen Stimulation im Striatum ist.

11.9.1 Lernmechanismen und Dopaminfreisetzung

Schultz und Mitarbeiter (1997) beobachteten, dass das Eintreffen einer belohnenden Substanz, z. B. einer Banane bei Untersuchung eines Primaten, zur kurzfristigen Erhöhung der striären und frontalen Dopaminfreisetzung führt. Wenn der Affe jedoch lernt, dass ein **konditionierter Reiz**, z. B. das Aufleuchten einer roten Lampe, die Belohnung ankündigt, feuern die dopaminergen Nervenzellen

verstärkt nach Darbietung des konditionierten Stimulus, nicht jedoch beim Eintreffen der Belohnung. Die Banane ist allerdings für den Affen weiterhin sehr angenehm, sonst würde er eine für ihn so komplizierte Versuchsanordnung nicht erlernen; die gesteigerte Entladung dopaminerger Nervenzellen ist jedoch offensichtlich für das Genussempfinden beim Verzehr der Nahrung nicht entscheidend. Vielmehr scheint die reizabhängige Dopaminfreisetzung die Aufmerksamkeit auf diesen Stimulus hinzulenken, der so als ein Reiz kodiert wird, der eine Belohnung ankündigt (Schultz et al. 1997).

Auf die Situation der Drogeneinnahme übertragen bedeutet das, dass Umweltreize, die in Zusammenhang mit dem Drogenkonsum auftraten, als konditionierte Reize von einer verstärkten Dopaminfreisetzung begleitet werden, die die Aufmerksamkeit auf sie lenken und zum Verlangen nach der Droge führen. Wie in weiteren Tierversuchen beobachtet werden konnte, folgt nach der reizinduzierten kurzdauernden Dopaminausschüttung ein langsamer, kontinuierlicher Anstieg der Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens, der mit erhöhtem Drogensuchverhalten der Tiere einherging (Phillips et al. 2003).

In diesem Zusammenhang wird deutlich, warum einer Sensitivierung bzw. Steigerung der dopaminergen Neurotransmission in der Abstinenz eine wichtige Rolle im Rückfallgeschehen zukommen könnte: Die genannten Befunde sprechen dafür, dass Dopamin sowohl bei der Auslösung als auch bei der Ausübung von **Drogensuchverhalten** eine Rolle spielt. Dieser Mechanismus kann also auch nach Konditionierung eines neutralen Stimulus an eine Drogenwirkung durch diesen ausgelöst werden und somit Drogensuchverhalten auslösen (Self 2003) und sich u. a. als drängendes Drogenverlangen (**Craving**) manifestieren (Berridge u. Robinson 1998, 2003). Diese verstärkte Reaktion auf erneute Drogenexposition könnte einen wichtigen Bestandteil des »Suchtgedächtnisses« (Böning 1992) darstellen, das aufgrund der Sensitivierung auch nach längerer Abstinenz wieder aktiviert werden kann. Unter Stress ist die Empfindlichkeit gegenüber der Dopaminfreisetzung offenbar zusätzlich verstärkt (Saal et al. 2003), was zur Häufung der Rückfälle in belastenden Situationen beitragen könnte.

11.9.2 Sensitivierung bei wiederholtem Konsum von Psychostimulanzien und Kokain

Im Tierversuch wurde beobachtet, dass auch eine einmalige Injektion von **Amphetamin** eine lebenslange Sensitivierung zur Folge hatte, die sich als gesteigerte motorische Aktivierung bei erneuter Amphetamingabe zeigte. Diese Sensitivierungsprozesse werden mit einer verstärkten Stimulierbarkeit der Dopaminfreisetzung im Striatum in Verbindung gebracht, die u. a. durch glutamaterge Projektionen reguliert wird, die vom frontalen Kortex in die Ursprungsregion der dopaminergen Bahnen im ventralen Striatum ziehen (Taber u. Fibiger 1993).

Kurzfristig wird die Sensitivierung gegenüber der Kokaingabe offenbar durch eine gesteigerte Übertragung an glutamatergen AMPA-Rezeptoren gewährleistet, die eine längerfristige Erregung der dopaminergen Neurone durch einen langfristigen Calciumeinstrom, eine LTP, induzieren (Ungless et al. 2001). Wahrscheinlich spielen bei Sensitivierungsvorgängen auch Änderungen in der Empfindlichkeit postsynaptischer Rezeptoren eine Rolle. So wurde beobachtet, dass eine erhöhte Empfindlichkeit postsynaptischer Dopamin-D_1-Rezeptoren und der an sie gekoppelten, zellinternen Signalweiterleitung zur verstärkten Reaktion auf den kokaininduzierten Anstieg der synaptischen Dopaminkonzentrationen beitragen kann (Abb. 11.4; Di Chiara 1995).

Eine **längerfristige** Sensitivierung wird offenbar durch weitergehende strukturelle Änderungen an den GABAergen Nervenzellen bewirkt, die im Striatum von dopaminergen Neuronen innerviert werden und entscheidend an der Signalweiterleitung in Richtung Thalamus und Kortex beteiligt sind. Änderungen im Aktivierungsmuster striärer dopaminerger Neurone und jener Nervenzellen, auf die sie projizieren, sind also offenbar an der Sensitivierung gegenüber den Stimulanzienwirkungen beteiligt.

Es gibt auch interessante Befunde über die Beeinflussung des **serotonergen** Systems auf das Abhängigkeitsverhalten. Rocha und Mitarbeiter beschrieben 1998 bei Knock-out-Mäusen, dass ein Fehlen von 5-HT_{1B}-Rezeptoren (Serotonin-1B-Rezeptoren) zu einer Sensitivierung des dopaminergen Systems führt. Diese Mäuse entwickelten eine schnellere und stärkere Abhängigkeit von Kokain aus als Mäuse ohne diesen Defekt. Eine der Funktionen von 5-HT_{1B}-Rezeptoren ist die indirekte Hemmung der Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens. Diese Befunde wurden auch von Sora et al. (2001) bestätigt. Die Arbeitsgruppe hatte ebenfalls die Vermittlung der abhängigkeitserzeugenden Wirkung von Kokain an transgenen

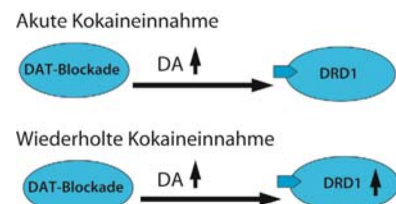


Abb. 11.4. Wiederholte Kokaineinnahme führt zur gesteigerten psychomotorischen Aktivierung, die wahrscheinlich durch eine Sensitivierung der postsynaptischen Dopamin-D_1-Rezeptoren (*DRD_1*) und der an sie gekoppelten, zellinternen Signaltransduktion über so genannte Second-Messenger-Mechanismen bedingt ist; *DA* Dopamin, *DAT* Dopamintransporter. (Aus Heinz und Batra 2003)

Mäusen untersucht und fand, dass dabei sowohl die Dopamin- als auch die Serotonintransporter unabhängig voneinander eine wichtige, die Drogeneinnahme verstärkende Rolle spielen. Nur bei dem Ausschalten beider Transportergene entwickelten die Mäuse eine Resistenz für eine Abhängigkeitsbildung.

11.9.3 Sensitivierung bei wiederholtem Opiatkonsum

Sensitivierungsvorgänge wurden auch bei erneutem Opiatkonsum nach vorherigem Entzug beobachtet. Hier nimmt die präsynaptische, wahrscheinlich über μ-Opiatrezeptoren stimulierte Dopaminausschüttung im dorsalen Striatum und in der Kernregion des ventralen Striatum zu (Spanagel et al. 1992). Dabei wurde bei sensitivierten Tieren eine Zunahme der μ-Opiatrezeptoren in den genannten Strukturen sowie im frontalen Kortex mit teilweise erhöhter Aktivität der G-Proteine und cAMP-Konzentrationen beobachtet (Vigano et al. 2003).

Die Bedeutung der opiatvermittelten Dopaminausschüttung ist für die Entstehung der Opiatabhängigkeit allerdings umstritten, da eine antipsychotische Blockade der Dopamin-D_2-Rezeptoren die verhaltensverstärkende Wirkung der Opiate nur kurzfristig hemmt (Di Chiara 1995). Immerhin zeigen D_2-Knock-out-Mäuse, die aufgrund einer genetischen Modifikation keine Dopamin-D_2-Rezeptoren ausprägen, keinerlei verhaltensverstärkende Wirkungen auf Opiateinnahme, was für die Bedeutung der opiatvermittelten Dopaminfreisetzung bei der Entstehung der Opiatabhängigkeit spricht (Maldonado et al. 1997).

11.9.4 Sensitivierung bei Alkoholabhängigkeit

Das dopaminerge System spielt offenbar auch eine besondere Rolle bei der Entstehung des reizinduzierten Alkoholverlangens und der Motivation zum Alkoholkonsum. Allerdings sind Sensitivierungsvorgänge bei chronischem Alkoholkonsum weniger gut belegt. Eine eigene Untersuchung zeigte erhöhte periphere Dopaminspiegel bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko und einer verminderten Stimulierbarkeit der zentralen D_2-Rezeptoren (Heinz et al. 1995). Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, kann diese Beobachtung allerdings nur Anlass sein zu fragen, ob es auch Hinweise auf eine gleichsinnige Erhöhung des zentralen Dopaminumsatzes gibt.

Tatsächlich fanden George et al. (1998) in zwei unabhängigen Studien eine erhöhte Konzentration des Dopaminmetaboliten **Homovanillinmandelsäure** (HVS) bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko. Zudem beobachteten Tiihonen et al. (1998) eine erhöhte Dopaminproduktion im Striatum abstinenter alkoholabhängiger Patienten bei einer Untersuchung mit ^{18}F-DOPA-PET. Interessanterweise könnte eine erhöhte Dopaminfreisetzung nicht nur durch erneute Drogeneinnahme, sondern entsprechend den Befunden von Schultz et al. (1997) und Phillips et al. (2003) auch durch Reize ausgelöst werden, die als konditionierte Stimuli einst mit der Drogeneinnahme verbunden waren und zu einem Appetenzverhalten führten. Überdies fanden sich in Tierversuchen Hinweise auf eine erhöhte Sensitivität postsynaptischer Dopamin-D_1-Rezeptoren nach längerfristigem freiwilligem Alkoholkonsum (Wolffgramm u. Heyne 1995).

Die Dopamin-D_2-Rezeptoren werden dagegen bei chronischem Alkoholkonsum offenbar gegenregulatorisch reduziert und erreichen erst in den ersten Tagen der Abstinenz wieder das Niveau gesunder Kontrollpersonen. Eine verzögerte Erholung der D_2-Rezeptoren war klinisch mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden (Heinz et al. 1996). In einer bildgebenden Studie zeigte sich, dass gerade die **Verminderung der Dopamin-D_2-Rezeptoren** im Nucleus accumbens und im umliegenden Striatum, dem Kernbereich des dopaminergen Verstärkungssystems, mit dem Ausmaß des Alkoholverlangens verbunden war (Heinz et al. 2004).

In einer kombinierten Untersuchung mit PET und funktioneller Kernspintomographie (fMRT) war die Verminderung der D_2-Rezeptoren im ventralen Striatum mit einer verstärkten Aktivierung des »Aufmerksamkeitsnetzwerks« im medialen präfrontalen Kortex (mPFC) alkoholabhängiger Patienten verbunden, wenn Bilder alkoholischer Getränke und nach Farbe und Komplexität vergleichbare Kontrollbilder gezeigt wurden. Obwohl die Patienten bis zu 60 min im Kernspintomographen lagen und die Bilder alkoholischer Getränke sicher keine Verfügbarkeit von Alkohol anzeigten, blieb die verstärkte Aktivierung des mPFC bei Patienten mit reduzierten D_2-Rezeptoren im ventralen Striatum erhalten (Heinz et al. 2004). Ob hier allerdings tatsächlich Sensitivierungsvorgänge eine Rolle spielen oder ob es schlicht zu einem Versagen des dopaminergen Systems kommt, das ein Auftreten oder Ausbleiben von Belohnung nach belohungsanzeigenden Reizen erfasst (Schultz et al. 1997), ist derzeit nicht bekannt und Gegenstand laufender Untersuchungen.

Empfiehlt sich nun eine **Blockade der striären dopaminergen Neurotransmission**, um eine konditionierte Aktivierung der Dopaminfreisetzung zu verhindern, die sonst zur Alkoholeinnahme motivieren könnte? Dies ist angesichts der Befunde zur normalen Funktion des dopaminergen Verstärkungssystems unwahrscheinlich. Denn das Belohnungssystem wird ja nicht nur durch Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial aktiviert, sondern auch durch Reize, die mit erstrebenswerten Situationen wie Nahrungsaufnahme, Sexualität und wichtigen sozialen Interaktionen in Verbindung stehen (Heinz 2000). Wird

dieses System also nach der Entgiftung und damit zu einer Zeit blockiert, in der die Patienten lernen sollen, an anderen Dingen als dem Alkoholkonsum Gefallen zu finden, schaltet man eines der wichtigsten Systeme aus, das Interesse an neuen, belohnungsanzeigenden Reizen und Situationen vermitteln soll (Schultz et al. 1997). Es besteht dann die Gefahr, dass die Patienten gerade jene Verhaltensweisen verstärkt durchführen, die am ehesten angenehme Gefühle versprechen, und das heißt in diesem Fall Rückfall in den Alkoholkonsum.

Tatsächlich war die Rückfallrate bei alkoholabhängigen Patienten, die mit dem traditionellen Antipsychotikum **Flupentixol** behandelt wurden, deutlich höher als bei Patienten, die ein Plazebo erhielten (Wiesbeck et al. 2001). Die Blockade des dopaminergen Verstärkungssystems ist also offenbar kein gangbarer Weg, um das Rückfallrisiko zu senken. Deshalb lohnt sich eine Erkundung der Neurotransmittersysteme, die indirekt die Dopaminfreisetzung beeinflussen.

11.9.5 Glutamaterge, opioiderge und serotonerge Stimulation der striären Dopaminfreisetzung

Bei Wahrnehmung eines alkoholassoziierten Reizes und Aktivierung dopaminerger Neurone mit Ursprung im ventralen Tegmentum und der Substantia nigra (Schultz et al. 1997) sind es nicht der Hirnstamm und die in ihm gelegenen dopaminergen Nervenzellen, die diesen Reiz als belohnungsanzeigenden, konditionierten Stimulus identifizieren.

Vielmehr findet vor der Aktivierung des dopaminergen Kerngebiets eine **komplexe Reizverarbeitung** statt, die u. a. eine visuelle Repräsentation des Bildreizes im okzipitalen Kortex, eine schrittweise Bildanalyse im Bereich der visuellen Zentren des okzipitalen und temporalen Kortex (Roth 1999) und den Abgleich mit Gedächtnisspuren im Hippokampus (Vorel et al. 2001) beinhaltet. Weiterhin erfolgt eine emotionale Bewertung der Situation, die weitgehend im limbischen System stattfindet, und eine Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses, das im frontalen Kortex beispielsweise die Art der zu erwartenden Belohnung kodiert (Watanabe 1996). Der frontale Kortex reguliert nun in Interaktion mit der Amygdala die striäre Dopaminfreisetzung (Taber u. Fibiger 1993; Jackson u. Moghaddam 2001). Die bis hierhin erfolgte Reizverarbeitung wird im Wesentlichen durch **glutamaterge Exzitation** und **GABAerge Inhibition** gewährleistet.

Opioiderge Beeinflussung der striären Dopaminfreisetzung

Auch das opioiderge System beeinflusst die striäre Dopaminfreisetzung. Körpereigene opiatartige Substanzen, die so genannten **Endorphine**, stimulieren unter anderem **μ-Opiatrezeptoren** im Bereich des ventralen Tegmentum. Diese μ-Opiatrezeptoren befinden sich auf GABAergen Neuronen und hemmen deren Aktivität. Diese GABAergen Nervenzellen inhibieren ansonsten ihrerseits die Aktivität der dopaminergen Nervenzellen im Bereich des ventralen Tegmentum. Inhibition der GABAergen Neurone führt also zur Enthemmung der Dopaminausschüttung im Striatum, dem Zielgebiet dieser Nervenzellen. So kommt es bei Stimulation der μ-Opiatrezeptoren im ventralen Tegmentum zu einer indirekt vermittelten striären Dopaminfreisetzung (Spanagel et al. 1992).

Alkoholkonsum führt nun zur Freisetzung von Endorphinen, die damit indirekt die Dopaminausschüttung aktivieren. Diese Alkoholwirkung könnte bei jenen Individuen besonders stark ausgeprägt sein, die eine erbliche Disposition zur Alkoholabhängigkeit zeigen. In Übereinstimmung mit dieser Annahme zeigten Kinder alkoholabhängiger Patienten eine besonders starke Endorphinfreisetzung nach Alkoholkonsum, die allerdings nur im peripheren Blut gemessen wurde und keine eindeutigen Rückschlüsse auf Vorgänge im ZNS zulässt (Gianoulakis 2004).

Allerdings fand sich auch im Tierversuch bei einigen alkoholpräferierenden Rattenstämmen eine verstärkte Endorphinausschüttung nach Alkoholgabe. Interessanterweise war die basale Endorphinausschüttung bei diesen Tieren eher niedrig, sodass es zu einer möglicherweise kompensatorischen Zunahme postsynaptischer μ-Opiatrezeptoren kommen kann (Cowen u. Lawrence 1999). Trifft demnach eine hohe alkoholinduzierte Endorphinfreisetzung auf postsynaptisch erhöhte μ-Opiatrezeptoren, so kann das zu einer indirekt verstärkten striären Dopaminfreisetzung und damit zu einer besonders ausgeprägten Verstärkung des Alkoholkonsums führen.

Die erhöhte Ansprechbarkeit des opioidergen Systems wäre also durch eine verstärkte Endorphinfreisetzung nach Alkoholkonsum gegeben. Sie könnte einen prädisponierenden Faktor zur Entwicklung eines exzessiven Alkoholkonsums darstellen.

Allerdings lassen sich die alkoholbedingten Wirkungen der μ-Opiatrezeptoren nicht auf die Regulierung der Dopaminfreisetzung begrenzen. Denn μ-Opiatrezeptoren finden sich in einer Vielzahl von Hirnregionen wie dem ventralen Striatum, dem Thalamus und dem frontalen Kortex, wo sie direkt an der Vermittlung der angenehmen Wirkungen des Alkoholkonsums beteiligt sein können (Heinz u. Batra 2003). Tatsächlich führt eine Blockade dieser μ-Opiatrezeptoren dazu, dass sich eine alkoholinduzierte Euphorie (ein »High«) nicht mehr einstellt (Volpicelli et al. 1995). Die Blockade der angenehmen Gefühle beim Alkoholkonsum könnte der rückfallreduzierenden Wirkung des Opiatantagonisten **Naltrexon** zugrunde liegen (Volpicelli et al. 1992, Anton et al. 2004).

Ob es darüber hinaus noch eine konditionierte Opiatfreisetzung gibt, die auch beim Menschen zum reizinduzierten Alkoholverlangen beiträgt und durch Naltrexon blockiert werden kann, ist derzeit nicht bekannt.

Serotonerge Beeinflussung der striären Dopaminfreisetzung

Auch die serotonerge Neurotransmission moduliert die striäre Dopaminfreisetzung. 5-HT_2-Rezeptoren hemmen die striäre Dopaminfreisetzung, indem sie die inhibitorische Wirkung der Dopamin-D_2-Autorezeptoren im Bereich des ventralen Tegmentum verstärken. Im Gegensatz dazu stimulieren **5-HT_3-Rezeptoren**, die präsynaptisch auf dopaminergen Neuronen lokalisiert sind, die Dopaminfreisetzung im Striatum. Verschiedene Studien sprechen für einen verminderten Serotoninumsatz bei alkoholabhängigen Patienten, insbesondere bei frühem Erkrankungsbeginn (Fils-Aime et al. 1996), der zu einer erhöhten Stimulierbarkeit der 5-HT_3-Rezeptoren führen könnte. Umgekehrt hemmt eine Blockade der 5-HT_3-Rezeptoren die alkoholbedingte Dopaminfreisetzung (Carboni et al. 1989). Eine Blockade der 5-HT_3-Rezeptoren könnte also möglicherweise die dopaminerg vermittelte Verstärkerwirkung des Alkohols im Rückfall reduzieren.

Tatsächlich reduzierte die Kombination von **Naltrexon** mit **Ondansetron**, einem 5-HT_3-Antagonisten, die nachfolgende Trinkmenge bei alkoholabhängigen Patienten (Ait-Daoud et al. 2001). Der Effekt zeigte sich bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn und sozialen Problemen, dem so genannten Typ-2-Alkoholabhängigen, bei dem bereits öfter ein verminderter Serotoninumsatz beobachtet wurde (Fils-Aime et al. 1996). Aufgrund des verminderten Serotoninumsatzes, der auch Folge früher sozialer Stresserfahrungen sein kann (Heinz u. Batra 2003), kann es zu einer gegenregulatorisch erhöhten Dichte oder Stimulierbarkeit postsynaptischer Serotoninrezeptoren wie der 5-HT_3-Rezeptoren kommen, die die Wirksamkeit einer Blockade dieser Rezeptoren durch Ondansetron erklären würde. Eine direkte Messung der Verfügbarkeit dieser Rezeptoren in vivo steht aber noch aus.

11.9.6 Implikationen für medikamentös gestützte Behandlungsversuche

Tatsächlich konnte das Verlangen nach Kokain, das durch kokainassoziierte Reize ausgelöst wird, durch **Antipsychotikagabe** und damit durch die Blockade zentraler Dopamin-D_2-Rezeptoren aufgehoben werden (Berger et al. 1996). Allerdings stellt die Antipsychotikagabe höchstwahrscheinlich keine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit der Suchterkrankungen dar, da sie unspezifisch die Wahrnehmung aller belohungsanzeigenden Reize vermindert und damit zu einem generellen Motivationsverlust führt (Heinz et al. 1998). Gerade in der Zeit der frühen Abstinenz, wenn die Patienten neue Aktivitäten erlernen sollten, die an die Stelle des Drogenkonsums treten, wäre ein solcher Motivationsverlust äußerst unerwünscht.

Wirksamer zu sein scheint die direkte Blockade der Wirkung endogener Opiate durch **Naltrexon** oder die Blockade erregender glutamaterger Bahnen, die vom frontalen Kortex ausgehend die Dopaminfreisetzung stimulieren (Abb. 11.5). Eine Blockade der NMDA-Rezeptoren im Bereich der Kerngebiete des dopaminergen Systems könne somit verhindern, dass zunächst kortikal verarbeitete konditionierte Drogenreize über subkortikale Projektionsbahnen die Dopaminausschüttung stimulieren. Die Gabe des NMDA-Antagonisten **Acamprosat** reduziert die Rückfallraten nach Alkoholentgiftung (Sass et al. 1996), allerdings zeigten erste Studien im Tierversuch keine Reduktion des Heroinkonsums (Spanagel et al. 1998).

> **Box**
>
> Die Kenntnis der neurobiologischen Grundlagen der Suchterkrankungen sollte dazu führen, das Verständnis und die Kompetenz der Patienten im Umgang mit Drogen zu erhöhen.

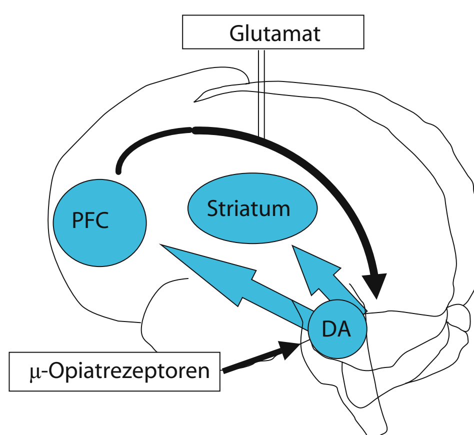


Abb. 11.5. Stimulation der striären Dopaminausschüttung durch glutamaterge und opioiderge Mechanismen. Die striäre Dopaminausschüttung wird durch μ-Opiatrezeptoren im Bereich der Ursprungskerne des dopaminergen Systems im Mittelhirn stimuliert. Naltrexon kann als Opiatantagonist diese opioidinduzierte Dopaminfreisetzung blockieren. Kortikal verarbeitete, drogenassoziierte Reize können die striäre Dopaminausschüttung stimulieren, indem sie die Kerngebiete des dopaminergen Systems über NMDA-Glutamatrezeptoren aktivieren. Hier liegt ein möglicher Wirkort des Medikaments Acamprosat, das NMDA-Rezeptoren blockiert und die opiatinduzierte Dopaminausschüttung verhindert; *DA* Dopamin, *PFC* Präfrontalkortex

Literatur

Ait-Daoud N, Johnson BA, Prihoda TJ, Hargita ID (2001) Combining ondansetron and naltrexone reduces craving among biologically predisposed alcoholics: preliminary clinical evidence. Psychopharmacology (Berl) 154: 23–27

Anton RF, Drobes DJ, Voronin K, Durazo-Avizu R, Moak D (2004) Naltrexone effects on alcohol consumption in a clinical laboratory paradigm: temporal effects of drinking. Psychopharmacology 173(1–2): 32–40

Benkert O, Hippius H (2007) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Berger SP, Hall S, Mickalian JD et al (1996) Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. Lancet 347: 504–508

Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? Brain Res Rev 28: 309–369

Berridge KC, Robinson TE (2003) Parsing reward. Trends Neurosci 26: 507–513

Bliss TV, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 361: 31–39

Boehm SL 2nd, Peden L, Chang R, Harris RA, Blednov YA (2003) Deletion of the fyn-kinase gene alters behavioral sensitivity to ethanol. Alcohol Clin Exp Res 27: 1033–1040

Böning J (1992) Zur Neurobiologie und Phänomenologie eines »Suchtgedächtnisses«. Sucht 38: 105–106

Carboni E, Acquas E, Frau R, Di Chiara G (1989) Differential inhibitory effects of a 5-HT_3 antagonist on drug-induced stimulation of dopamine release. Eur J Pharmacol 164: 515–519

Carlezon WA, Thome J, Olson VG et al (1998) Regulation of cocaine reward by CREB. Science 282: 2272–2275

Cowen MS, Lawrence AJ (1999) The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 23: 1171–1212

Diana M, Muntoni AL, Pistis M, Melis M, Gessa GL (1999) Lasting reduction in mesolimbic dopamine neuronal activity after morphine withdrawal. Eur J Neurosci 11: 1037–1041

Di Chiara G (1995) The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. Drug Alcohol Dependence 38: 95–137

Edwards G (1990) Withdrawal symptoms and alcohol dependence: fruitful mysteries. Br J Addict 85: 447–461

Fils-Aime ML, Eckardt MJ, George DT, Brown GL, Mefford I, Linnoila M (1996) Early-onset alcoholics have lower cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid levels than late-onset alcoholics. Arch Gen Psychiatry 53: 211–216

Gao C, Che LW, Chen J, Xu XJ, Chi ZQ (2003) Ohmefentanyl stereoisomers induce changes of CREB phosphorylation in hippocampus of mice in conditioned place preference paradigm. Cell Res 13: 29–34

George DT, Rawlings R, Eckardt MJ, Phillips MJ, Shoaf SE, Linnoila M (1998) Buspirone treatment of alcoholism: age of onset, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid concentrations, but not medication treatment, predict return to drinking. Alcohol Clin Exp Res 23: 272–278

Gianoulakis C (2004) Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. Curr Top Med Chem 4: 39–50

Hebb DO (1949) The organization of behaviour. Wiley, New York

Heinz A (2000) Das dopaminerge Verstärkungssystem: Funktion, Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen und psychopathologische Korrelate. Steinkopff, Darmstadt

Heinz A., Batra A (2003) Neurobiologie der Alkohol und Nikotinabhängigkeit. In: Brandt, Cohen, Helmchen, Schmidt (Hrsg). Psychiatrie, Neurologie, Klinische Psychologie. Kohlhammer, Stuttgart

Heinz A, Schmidt LG, Reischies FM (1994) Anhedonia in schizophrenic, depressed, or alcohol-dependent patients – neurobiological correlates. Pharmacopsychiatry 27 (Suppl): 7–10

Heinz A, Lichtenberg-Kraag B, Sällström Baum S, Gräf K, Krüger F, Dettling M, Rommelspacher H (1995) Evidence for prolonged recovery of dopaminergic transmission in alcoholics with poor treatment outcome. J Neural Transm 102: 149–158

Heinz A, Dufeu P, Kuhn S, Dettling M, Graf K, Kurten I, Rommelspacher H, Schmidt LG (1996) Psychopathological and behavioral correlates of dopaminergic sensitivity in alcohol-dependent patients. Arch Gen Psychiatry 53: 1123–1128

Heinz A, Knable MB, Coppola R, Gorey JG, Jones DW, Lee KS, Weinberger DR (1998) Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability – an IBZM study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. Schizophr Res 31: 19–26

Heinz A, Lober S, Georgi A et al (2003) Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. Alcohol Alcohol 38: 35–39

Heinz A, Siessmeier T, Georgi A et al (2004) Correlation between dopamine D2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. Am J Psychiatry 161: 1783–1789

Ivanov A, Aston-Jones G (2001) Local opiate withdrawal in locus coeruleus neurons in vitro. J Neurophysiol 85: 2388–2397

Jackson ME, Moghaddam B (2001) Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. J Neurosci 21: 676–681

Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T et al (2003) Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 60: 92–99

Koeltzow TE, White F (2003) Behavioral depression during cocaine withdrawal is associated with decreased spontaneous activity of ventral tegmental area dopamine neurons. Behav Neurosci 117: 860–865

Konorski J (1948) Conditioned reflexes and neuron organisation. Cambridge University Press, Cambridge

Koob G F, Le Moal M (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science 278: 52–58

Lin Z, Uhl GR (2002) Dopamine transporter mutants with cocaine resistance and normal dopamine uptake provide targets for cocaine antagonism. Mol Pharmacol 61: 885–891

Lingford-Hughes A, Nutt D (2003) Neurobiology of addiction and implications for treatment. Br J Psychiatry 182: 97–100

Lisman J, Morris RG (2001) Memory. Why is the cortex a slow learner? Nature 411: 248–249

Maldonado R, Salardi A, Valverde O, Samad T, Roques BP, Borrelli E (1997) Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. Nature 388: 586–589

Martinez D, Broft A, Foltin RW et al (2004) Cocaine dependence and D(2) receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. Neuropsychopharmacology 29: 1190–1202

Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ et al (1997) Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. Nature 389: 385–389

Nestler EJ, Aghajanian GK (1997) Molecular and cellular basis of addiction. Science 278: 58–63

Noble F, Cox BM (1996) Differential desensitization of μ- and δ-opioid receptors in selected neural pathways following chronic morphine treatment. Br J Pharmacol 117: 161–169

O'Brien CP, Terenius LY, Nyberg N, McLellan AT, Eriksson I (1988) Endogenous opioids in the cerebrospinal fluid of opiate-dependent humans. Biol Psychiatr 24: 649–662

Phillips PE, Stuber GD, Heien ML, Wightman RM, Carelli RM (2003) Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. Nature 422: 614–618
Robinson TE, Berridge KC (2003) Addiction. Annu Rev Psychol 54: 25–53
Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR et al (1998) Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. Nature Neurosci 1: 132–137
Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC (2003) Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. Neuron 37: 577–582
Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgansberger W (1996) Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 53: 673–680
Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. Science 275: 1593–1599
Self D (2003) Neurobiology: dopamine as chicken and egg. Nature 422: 573–574
Siegel S (1983) Classical conditioning, drug tolerance and drug dependence. In: Israel I, Glaser FB et al (eds) Research advances in alcohol and drug problems. Plenum Press, New York, pp 207–246
Sora I, Hall FS, Andrews AM et al (2001) Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. Proc Natl Acad Sci USA 98: 5300–5305
Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS (1992) Opposing tonically active endogeneous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. Proc Natl Acad Sci USA 89: 2046–2050
Spanagel R, Sillaber I, Zieglgänsberger W, Corrigall WA, Stewart J, Shaham Y (1998) Acamprosate suppresses the expression of morphine-induced sensitization in rats but does not affect heroin self-administration or relapse induced by heroin or stress. Psychopharmacology 139: 391–401
Taber MT, Fibiger HC (1993) Electrical stimulation of the medial prefrontal cortex increases dopamine release in the striatum. Neuropsychopharmacology 9: 271–275
Tiihonen J, Vilkman H, Rasanen P et al (1998) Striatal presynaptic dopamine function in type 1 alcoholics measured with positron emission tomography. Mol Psychiatry 3: 156–161
Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT (1995) The glutamatergic basis of human alcoholism. Am J Psychiatry 152: 332–340
Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A (2001) Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. Nature 31; 411: 583–587
Verheul R, van den Brink W, Geerlings P (1999) A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. Alcohol Alcohol 34: 197–222
Vigano D, Rubino T, Di Chiara G, Ascari I, Massi P, Parolaro D (2003) Mu opioid receptor signaling in morphine sensitization. Neuroscience 117: 921–929
Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS et al (1997) Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature 386: 830–833
Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP (1992) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 49: 876–880
Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP (1995) Effect of naltrexone on alcohol »high« in alcoholics. Am J Psychiatry 152: 613–615
Vorel SR, Liu X, Hayes RJ, Spector JA, Gardner EL (2001) Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. Science 292: 1175–1178
Walters CL, Kuo YC, Blendy JA (2003) Differential distribution of CREB in the mesolimbic dopamine reward pathway. J Neurochem 87: 1237–1244
Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS et al (1997) Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. Neuropsychopharmacology 16: 174–182
Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennis PJ, Böning J (2001) Flupentixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. Alc Alcoholism 36: 329–334
Wikler A (1948) Recent progress in research on the neurophysiological basis of morphin addiction. Am J Psychiatry 105: 329–338
Wise RA (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. Behav Brain Sci 5: 39–87
Wise RA (1988) The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. J Abnormal Psychol 97: 118–132
Wolffgramm J, Heyne A (1995) From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. Behav Brain Res 70: 77–94

Schizophrene Störungen

Bernhard Bogerts

11.10 Problematik des Krankheitskonzepts

Die Erforschung der hirnbiologischen Grundlagen schizophrener Störungen wird erheblich durch die Problematik der historischen und gegenwärtigen Konzepte dieser Krankheitsgruppe erschwert, vor deren Hintergrund alle neurobiologischen Befunde, die bislang bei entsprechenden Patienten erhoben wurden, einzuordnen sind.

Schizophrene Störungen nehmen nicht nur innerhalb der Gruppe psychischer Störungen, sondern auch in der gesamten Medizin insofern eine **Sonderstellung** ein, als dass sie durch einen erheblichen Unschärfebereich der Definitionen sowie der historischen und auch heute gültigen Konzepte dieser Krankheitsgruppe charakterisiert sind. Das was derzeit als »Schizophrenie« oder eine Untereinheit schizophrener Störungen diagnostiziert wird, basiert entweder auf hypothetischen Konstrukten, die sich früher aufgrund der Bedeutung und des Einflusses ihrer Urheber (Kraepelin, Bleuler, Schneider) durchsetzten, oder es beruht auf Übereinkünften von Kommissionen, die zur Schaffung einer besseren diagnostischen Verständigung in international gültigen operationalisierten Klassifikationssystemen definierten, welches Symptomspektrum und welche Verlaufskriterien vorzuliegen haben, damit diese Diagnose gestellt werden kann.

Die Anwendung solcher vereinbarter Kriterien ist zwar mit einer hohen Reliabilität möglich, sie entbehren aber nicht einer gewissen Willkür und sind von Neuauflage zu Neuauflage Revisionen unterworfen; zudem weichen die derzeit wichtigsten internationalen Klassifikationssysteme, die 10. Revision der ICD und die 4. Revision des DSM voneinander ab. Das was als »Schizophrenie« bezeichnet wird, umfasst ein außerordentlich breites Spektrum psychopathologischer Alterationen und eine erhebliche Variabilität von Krankheitsverläufen. Die Übergangsbereiche sowohl zur normalen psychischen Varianz wie auch zu anderen psychischen Störungen sind fließend. Dabei bleibt völlig offen, ob das, was früher unter dem Einfluss von Autoritäten des Faches formuliert wurde oder heute von Klassifikations-Kommissionen definiert wird, tatsächliche Krankheitseinheiten sind, d. h. nosologische Entitäten mit abgrenzbarer Pathophysiologie und daraus resultierender klinischer Symptomatik.

Symptome, die als charakteristisch für schizophrene Störungen erachtet werden (Grundsymptome und akzessorische Symptome nach Bleuler, Erstrangsymptome nach Schneider) – somit bestimmte Störungen des Denkens, Fühlens und Wollens, Sinnestäuschungen, Wahn, Desorganisation von Handeln und Sprache –, können auch durch verschiedene organische Ursachen hervorgerufen werden (Tumoren, ZNS-Infektionen, Drogen, Anfallsleiden, degenerative Prozessse, Myelinisierungsstörungen) und schließen wegen der Vielgestaltigkeit der vorliegenden höheren kognitiven und emotionalen Beeinträchtigungen notwendigerweise ausgedehntere Hirnsysteme und -funktionen ein, die ihrerseits wiederum durch eine enorme Komplexität sowohl auf den Ebenen der neuronalen Verschaltung, der Neurotransmitter und -peptide wie auch der intrazellulären Signalkaskaden beeindrucken.

Es scheint deshalb eher wahrscheinlich, dass »schizophrenietypische« Symptome ganz **unspezifische Reaktionen** auf recht inhomogene biologische Pathomechanismen sind, die zu ähnlicher klinischer Symptomatik führen (vergleichbar etwa mit Fieber, Bluthochdruck, Gelenkschmerzen, Blutgerinnungsstörung etc.) und dass somit eine Vielzahl neurobiologischer Störungen, die sich in einer ähnlichen Symptomatik manifestieren, dem inhomogenen Syndrom zugrunde liegen könnten. Die Situation ist hier also eine grundsätzlich andere als bei gut definierten neuropsychiatrischen Erkrankungen wie die Alzheimer- oder die Parkinson-Erkrankung oder auch Phobien, die sich durch eine wesentlich höhere Homogenität von Klinik und Pathomechanismen auszeichnen.

Ausgehend von der Überlegung, dass es sich bei der Krankheitsbezeichung »Schizophrenie« um ein **hypothetisches Konstrukt** handelt – das sich jedoch durchaus für die klinische Handhabung der damit gemeinten Störungsbilder als nützlich erwiesen hat – scheint es nicht verwunderlich, dass die bisherige Ursachenforschung eine verwirrende Vielfalt von Befunden

- neurobiochemischer,
- morphologischer,
- kognitionspsychologischer,
- neurophysiologischer,
- genetischer sowie
- struktur- und funktionsbildgebender Art

hervorgebracht hat, deren Replizierbarkeit sich oft als problematisch erwies. Die Werte fast aller neurobiologischen Parameter weisen für die Schizophreniegruppe eine erhebliche Streuung auf, replizierbare signifikante Differenzen haben in aller Regel einen hohen Überlappungsgrad mit der normalen Spannbreite und erklären nur einen geringen Anteil der krankheitsrelevanten Varianz. An dieser Situation hat sich auch in den letzten 20 Jahren trotz der beeindruckenden technischen Fortschritte bei der Einführung neuer bildgebender und molekularbiologischer Verfahren nur wenig geändert.

Erst die künftige Forschung wird zeigen, ob sich die »Gruppe der Schizophrenien« (Bleuler 1911) in eine Vielzahl neurobiologischer Subeinheiten mit ähnlicher klinischer Symptomatik auflösen wird oder doch eine eher

einheitliche Ursache, die bei schizophrenen Patienten verschiedene kognitions- und emotionsrelevante Hirnsysteme und -funktionen stören kann, die Diversität von Symptomen und Krankheitsverläufen erklärt – vergleichbar mit anderen Erkrankungen (z. B. multipler Sklerose, progressiver Paralyse oder zerebraler Mikoangiopathie), die eine weitgehend homogene Pathogenese und Histopathologie in Abhängigkeit von der Lage des Prozesses und des betroffenen Hirnsystems sehr unterschiedlich aussehende klinische Erscheinungsbilder hervorrufen können.

11.11 Epidemiologie, Symptomatik, Genetik

Einige Aspekte zu bekannten Risikofaktoren sind nachstehend zusammengefasst (◘ Übersicht).

Risikofaktoren

- Genetische (familiäre) Disposition
- Pränatale Hirnentwicklungsstörungen
- Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen
- Konsum von Cannabis
- Geburtsdatum (Wintermonate > Sommermonate)
- Migration
- Geburtsort (Stadt > Land)
- Erziehungseinflüsse unerheblich!

Der typischen klinischen Symptomatik, deren Erstmanifestation in der Regel im jungen Erwachsenenalter auftritt, gehen jahrelange unspezifische oder symptomschwache **Vorlaufphasen** voraus (Häfner 2003), deren Früherkennung sich zu einer viel versprechenden Forschungsrichtung mit dem Ziel rechtzeitiger therapeutischer Interventionen entwickelt hat (Klosterkötter et al. 2001). Hierbei wurden **psychoseferne** (z. B. Gedankeninterferenzen, Störung der Wahrnehmungsdiskrimination, Eigenbeziehungstendenzen) und **psychosennahe Prodromalsyndrome** (z. B. Beziehungsideen, eigenartige Denk- und Sprechweise, kurze transiente psychotische Symptome) definiert, die nach einem Zwölf-Monats-Zeitraum mit einem signifikant erhöhtem Risiko eines Übergangs in eine akut psychotische Symptomatik einhergehen.

Verlässliche **Prädiktoren** (◘ Übersicht: Klinische Prädiktoren) des mittelfristigen und langfristigen Krankheitsverlaufs nach Ausbrechen der Psychose und für das Ansprechen auf die antipsychotische Behandlung gibt es bisher nicht; auch wenn es Anhaltspunkte für eine eher ungünstige Prognose gibt (früher und schleichender Beginn, männliches Geschlecht, Überwiegen von Negativ- bzw. Residualsymptomen, deutliche Erweiterungen zerebraler Liquorräume, schlechte soziale Anpassung).

Klinische Prädiktoren für einen eher ungünstigen Verlauf einer Schizophrenie bei Patienten mit Erstmanifestation

- Frühes Auftreten
- Schleichender Krankheitsbeginn
- Auffälligkeiten in CT oder MRT
- Minussymptome bei Behandlungsbeginn
- Männliches Geschlecht
- Schlechtes Ansprechen der ersten Episode auf Antipsychotika
- Schlechte Compliance

Die typische Psychopathologie Schizophrener tritt im Kindesalter nur sehr selten auf; mit zunehmenden Alter nähert sie sich aber der Symptomatik des erwachsenen Patienten. Etwa 4% aller Schizophrenien treten vor dem 15. Lebensjahr auf, nur 1% vor dem 10. Lebensjahr, etwa 10% manifestieren sich zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr (Remschmidt et al. 2004).

Nach Einführung der antipsychotisch wirksamen Pharmaka stand zunächst die **Rückbildung produktiver Symptome** (Realitätsstörungen wie Wahn, Halluzinationen und Denkzerfahrenheit) im Vordergrund der therapeutischen Aufmerksamkeit. Mit der Einführung neuer Antipsychotika richtete sich das Interesse an deren Wirksamkeit zunehmend auch auf **Negativsymptome** (sozialer Rückzug, Motivationsverlust, depressive Symptome).

Erst in letzer Zeit fanden die bei Schizophrenen stets anzutreffenden **neuropsychologischen Defizite**, die die Patienten nicht weniger beeinträchtigen als Positiv- und Negativsymptome, hinreichende Beachtung: Hierzu gehören Störungen

- der sozialen Wahrnehmung (wie von Mimik und Gestik des Gegenübers),
- des Aufmerksamkeitswechsels,
- Beeinträchtigung des Gedächtnisses bei Enkodierung und Reproduktion neuer Informationen,
- Störungen exekutiver Funktionen bei Umsetzung von Plänen und logischer Handlungsabfolge,
- Aufrechterhaltung und Kontinuität kognitiver Tätigkeiten (Beibehalten des »roten Fadens«),
- Störungen von Intensität und Selektivität der Wahrnehmung

(Zihl 2004). Diese neuropsychologischen Defizite müssen ebenso Ziel anzuwendender Therapiestrategien sein wie die früher einseitig im Vordergrund gesehene schizophrene Positiv- und Negativsymptomatik.

Die Konkordanzraten bei eineiigen Zwillingen (ca. 50%, auch bei getrennt aufwachsenden Zwillingen) zeigen, dass sowohl genetische wie auch epigenetische Ein-

flüsse schizophrene Erkrankungen verursachen. Nach jahrelanger zunächst wenig Erfolg versprechender Suche nach replizierbaren Vulnerabilitätsgenen hat die molekulargenetische Forschung seit dem Jahr 2001 durch die Entdeckung von **Kandidatengenen**, die durch Nachuntersuchungen bestätigt wurden, eine entscheidende Wende erfahren (Nöthen et al 2004).

Als erstes Dispositionsgen wurde das Neuregulin-Gen 1 auf Chromosom 8p12 gefunden (Stefansson et al. 2002). **Neuregulin 1** ist bedeutsam für die Hirnentwicklung, die neuronale Migration, die Myelinisierung und Neurotransmission am Glutamatrezeptor (NMDA) und am GABA-Rezeptor und spielt somit bei Prozessen, die in der jetzigen Diskussion zur Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen eine wichtige Rolle. Als weiteres Kandidatengen wurde das Gen für Dystrobrevin-bindendes Protein (DTNBP1, **Dysbindin**, Chromosom 6p22.3) (Schwab et al. 2003) nachgewiesen. Dem entspricht im Post-mortem-Gewebe eine Reduktion von Dysbindin-mRNA (–10%) im Frontalkortex (Weickert et al. 2004). Dysbindin ist in präsynaptischen Nervenendigungen lokalisiert und wahrscheinlich für die neuronale Signalübertragung wichtig.

Die Effektstärke der einzelnen berichteten Suszeptibilitätsgene ist jedoch gering, sie erklären nur einen geringen Teil der Krankheitsvarianz. Bei der Komplexität der Erkrankung ist mit einer höheren Zahl von zusätzlichen Suszeptibilitätsgenen zu rechnen, die zusammentreffen müssen, um eine hinreichend hohe Krankheitsvulnerabilität zu erreichen, die ihrerseits in Kombination mit Umweltfaktoren über Prodromalstadien zur Erkrankung führt.

11

11.12 Neuropathologie/ Neurohistologie, Bildgebung

Schon in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts wurden durch zahlreiche neuropathologische und pneumenzephalographische Arbeiten subtile pathohistologische Veränderungen sowie Erweiterungen der inneren und äußeren Liquorräume bei Schizophrenen beschrieben. Diese Befunde wurden zwar nie widerlegt, blieben jedoch umstritten; zudem dominierten damals psychoanalytische, soziale sowie nach Einführung der Antipsychotika transmitterchemische Theorien die Schizophrenieforschung. Nach Einführung der Computer- und Kernspintomographie wurden die früheren pneumenzephalographischen Befunde über Erweiterungen der inneren und äußeren Liquorräume durch eine Vielzahl von Hirnstrukturvermessungen in CT oder MRT bestätigt (Bogerts u. Falkai 2000).

Über diese Studien liegen mittlerweile mehrere Metaanalysen vor, in denen überzeugend nachgewiesen werden konnte, dass trotz Abweichungen in Einzelergebnissen in computertomographischen Untersuchungen ca. 30–50% der Schizophrenen eine **Erweiterung**

- der Seitenventrikel um im Mittel 30%,
- des dritten Ventrikels und
- der zerebralen Sulci (Abb. 11.6 und 11.7)

sowie in kernspintomographischen Studien eine **Verminderung**

- des Gesamthirnvolumens (3%),
- der Temporallappen bilateral (links 6% und rechts 9,5%) und
- des Amygdala-Hippokampus-Komplexes ebenfalls bilateral (ca. 10% beidseits)
  aufweisen (Niznikiewicz et al. 2003; Abb. 11.8).

Neuropathologische und bildgebende Studien richteten je nach Arbeitsgruppe ihr Interesse auf einzelne Hirnregionen, wobei das Frontal- und Temporalhirn, limbische Areale wie Hippokampus, entorhinaler Kortex, Mandelkern und Gyrus cinguli, der Thalamus und das Zerebellum am häufigsten untersucht wurden. Nachstehend werden neuropathologische, struktur- und funktionsbildgebende Untersuchungen für diese Hirnregionen zusammengefasst (Übersicht: Neuropathologische Befundsituation bei Schizophrenen).

Neuropathologische Befundsituation bei Schizophrenen

Alle klassischen neuropathologischen Hinweise auf eine Hirnpathologie (wie Neuronenverluste, Gliose, Degeneration, andere offensichtliche Hirnpathologien) fehlen.

Untersuchungen der letzten 20 Jahre wiesen aber nach:

- Geringgradige Erweiterung der Hirnventrikel sowie der frontalen und temporalen Sulci
- Volumenreduktionen in limbischen (ca. 10%), thalamischen und kortikalen Assoziationsarealen (ca. 5%) ohne Nervenzellverlust
- Limbische Strukturanomalien (gestörte Zytoarchitektur)
- Reduktion von Neuropil und synaptischen Markern im Assoziationskortex sowie von Myelin-/Oligodendrogliakomponenten
- Fehlen der normalen Strukturasymmetrie in einigen kortikalen Regionen
- Verminderung bestimmter in Interneuronen kolokalisierter Proteine (z. B. Parvalbumin, Reelin)

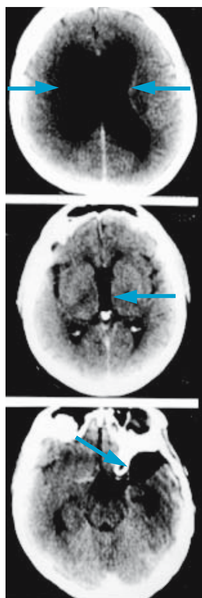


Abb. 11.6. Computertomographische Aufnahme von Gehirnveränderungen bei schizophrenen Patienten, *oben*: Erweiterung der seitlichen Hirnkammern (*Pfeile*), *Mitte*: Erweiterung der 3. Hirnkammer (*Pfeil*), *unten*: Hirngewebsdefizit im Bereich des linken vorderen Schläfenlappens (*Pfeil*)



Abb. 11.7. Computertomographische Aufnahme des Gehirns einer Patientin (23 Jahre) mit paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie; deutliche über die Altersnorm hinausgehende Erweiterung der äußeren Liquorräume

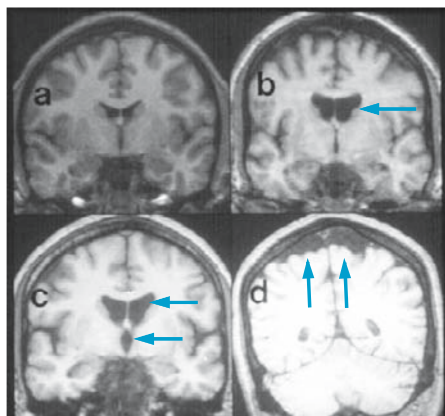


Abb. 11.8. Kernspintomographische Aufnahme von drei Patienten im Vergleich zu einer Gesunden Person. **a** Normalzustand, **b** Erweiterung der seitlichen Hirnkammern (*Pfeil*), **c** geringe Erweiterung der seitlichen und der 3. Hirnkammern (*Pfeile*), **d** Reduktion der Hirnrinde (*Pfeile*)

11.12.1 Frontalhirn und höhere kortikale Assoziationsareale

Der frühe Befund einer »**Hypofrontalität**« (Ingvar u. Franzen 1974) wurde durch Anwendung neuer funktionsbildgebender Verfahren (Positronemmisionstomographie PET, Einzelphotonenemissoinstomographie SPECT, Funktionskernspintomographie fMRT) entweder unter Ruhebedingungen oder unter Anwendung spezieller frontaler Aktivierungsparadigmen (z. B. *Wisconsin Card Sorting Test*) insbesondere bei solchen schizophrenen Patienten bestätigt, die einen chronischen Krankheitsverlauf oder eine dominierende Negativsymptomatik hatten (Weinberger et al. 1986; Chermerinski et al. 2002). Unterstützt wurden diese Befunde durch neuere kernspinspektroskopische Bewertungen der neuronalen Integrität mittels Bestimmung von ***N*-Acetylaspartat** (NAA). Unter mehreren untersuchten Hirnregionen wurden im dorsolateralen frontalen Kortex und im Hippokampus signifikant niedrigere NAA-Konzentrationen gemessen als Hinweis auf eine diskrete neuronale Schädigung in diesen Arealen (Sauer u. Volz 2000). Dabei fand sich eine inverse Korrelation zwischen präfrontalem NAA-Gehalt und negativen Symptomen wie auch der frontalen Aktivierbarkeit durch Arbeitsgedächtnisaufgaben (Bertolino et al. 2000).

Angeregt durch den Befund der »Hypofrontalität« bei Schizophrenen erwachte auch das Interesse an neurohistologischen Untersuchungen dieses Kortexbereichs. Eine Studie von Zelldichten und Kortexdicke im dorsolateralen präfrontalen Kortex ergab eine Gewebsschrumpfung bei erhaltener Zellzahl, was auf einen Verlust des interzellulären Gewebes, des so genannten **Neuropils** bestehend aus Nervenfasern, Synapsen, Axonen, Dendriten und Gliazellen hinwies (Selemon u. Goldman-Rakic 1999). Weitere Indizien sprechen dafür, dass es sich bei den Veränderungen im Frontalkortex nicht – wie bei klassischen neurodegenerativen Erkrankungen – um Zellausfälle, sondern um subtilere Alterationen im subzellulären, synaptischen und dendritischen Bereich handelt, wobei hauptsächlich inhibitorische Komponenten und Interneurone betroffen sind.

Weitere Beweise für eine frontokortikale Pathologie ergaben sich aus den Befunden

- veränderter Expression Parvalbumin-haltiger inhibitorischer Neurone (Kalus u. Senitz 1996),
- einer Verminderung synaptischer Proteine und dendritischer Spines an frontalen Pyramidenzellen (Glanz u. Lewis 2000),
- einer Störung der präfrontalen GABAergen Neurotransmission (Lewis et al. 1999),
- einer Reduktion des für die Signaltransduktion wichtigen Proteins GSK-3 (Glykogensynthasekinase-3) (Kozlovsky et al. 2000) sowie
- verminderter inhibitorischer Axonterminalen der so genannten Chandelier-Neurone (Pierry et al. 1999).

Box

Es kann kein Zweifel daran bestehen, dass zumindest in dem bislang am meisten untersuchten frontalen Bereich, dem **dorsolateralen präfrontalen Kortex**, Defekte auf histologischer Ebene in den zwischen den Nervenzellkörpern liegenden Bestandteilen des Hirngewebes, dem Neuropil, vorliegen.

Durch kernspintomographische und computertomographische Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der heteromodale Assoziationskortex (dorsolateraler präfrontaler Kortex, unterer Parietallappen und obere Temporalwindung), nicht aber die okzipitalen und sensomotorischen kortikalen Volumina bei Schizophrenen um etwa 3–5% verkleinert sind (Gur et al. 2000). Eine **Volumenreduktion des heteromodalen Assoziationskortex** scheint spezifisch für schizophren Kranke zu sein; bei affektiven Psychosen konnten derartige Veränderungen nicht gefunden werden (Schlaepfer et al. 1994; Baumann u. Bogerts 1999).

Mehrere Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob es hirnregionale Schwerpunkte der kortikalen Pathologie bei Schizophrenen gibt und ob diese schon zu Beginn der Erkrankung vorliegen. Frontaler und temporaler Kortex sind signifikant stärker betroffen als okzipitale Kortexregionen (Kuperberg et al. 2003). Unter Anwendung der kürzlich entwickelten MTI-Technik (*magnetization transfer imaging*), die sehr genaue Strukturinformationen über Marklager (weiße Substanz) und kortikales Grau gibt, wurden Schwerpunkte der Pathologie im **präfrontalen Kortex**, im **Inselbereich** und im **Fasciculus uncinatus**, der Frontal- und Temporalhirn miteinander verbindet, beschrieben (Bagary et al. 2003). Frontale Volumenreduktionen korrelieren mit Volumenminderungen des Hippokampus und gehen mit Negativsymptomen und schlechterer sozialer Anpassung einher (Chemerinski et al. 2002).

Zunehmend werden Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen genetischen Polymorphismen und Hirnstruktur durchgeführt. Frontale und temporale Volumenreduktion scheinen bei Trägern des **Interleukin-1β-Polymorphismus** ausgeprägter zu sein (Meisenzahl et al. 2001). Funktionskernspintomographisch konnte ein Zusammenhang zwischen verminderter frontaler Aktivierung und der Genexpression für **COMT** (Katecholamin-*O*-Methyltransferase), dem wichtigsten Abbauenzym von Dopamin, nachgewiesen werden (Weinberger et al. 2001).

11.12.2 Limbisches System

Sowohl mit bildgebenden Verfahren wie auch durch neurohistologische Untersuchungen wurden am häufigsten strukturelle Alterationen im limbischen System, v. a. in den limbischen Schlüsselstrukturen des **medialen Temporallappens** und dem zum limbischen System gehörenden **Gyrus cinguli** beschieben (Bogerts 1997). Auffallend ist, dass organische Störungen in zentralen limbischen Arealen besonders häufig mit produktiv-psychotischen Störungen einhergehen.

Seit Mitte der 1990-er Jahre wurde eine große Zahl neuropathologischer oder MRT-Studien an limbischen Strukturen publiziert. Bei weitem die meisten dieser Studien beschrieben in limbischen Arealen subtile Strukturdefekte wie Volumenreduktionen, zytoarchitektonische Veränderungen oder Konfigurationsanomalien

- im Hippokampus (Abb. 11.9),
- in der parahippokampalen Rinde,
- im Gyrus cinguli sowie
- im Septum.

Aufgrund schizophrenieähnlicher Symptome bei organischen Läsionen des limbischen Systems wird seit langem vermutet, dass bestimmte Hirnfunktionsstörungen Schizophrener in limbischen Strukturen, insbesondere im medialen Temporallappen, zu suchen seien. Dort liegen die in enger Interaktion mit dem Frontalkortex stehenden limbischen Schlüsselstrukturen als zentrale Konvergenzstellen von Informationen aus den höheren kortikalen Assoziationsarealen des Frontal-, Temporal- und Parietalkortex. Sie spielen eine zentrale Rolle in der Analyse von situativem Kontext, in der Reizausfilterung und beim Vergleich von vergangener mit gegenwärtiger Erfahrung; diese Strukturen sind als **höchste kortikale Integrations- und Assoziationsareale** anzusehen und nehmen zugleich eine Vermittlerstellung zwischen neokortikal-

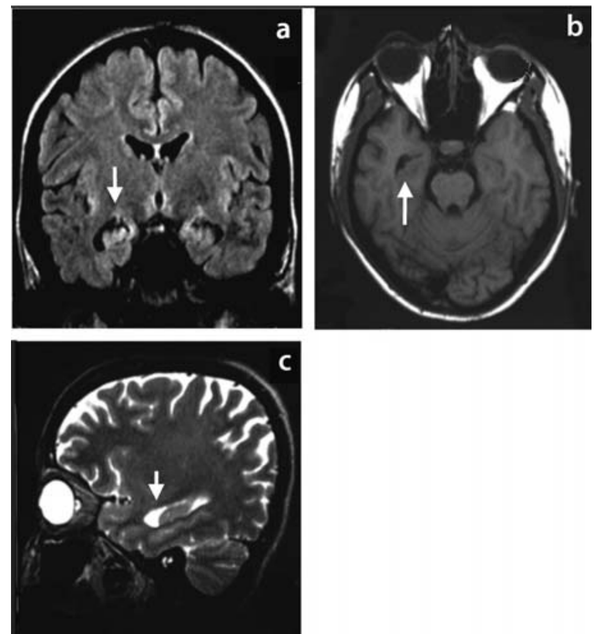


Abb. 11.9. Kernspintomographische Aufnahme einer Patientin (19 Jahre) mit akuter paranoider Schizophrenie; hippokampale Dysplasie (*Pfeile*)

kognitiven Aktivitäten und entwicklungsbiologisch alten neuronalen Reaktionsweisen des Septum-Hypothalamus-Hirnstamm-Bereichs ein. Deshalb führen Funktionsstörungen in temporolimbischen Arealen zu einer Dissoziation zwischen höheren kognitiven Prozessen und elementaren emotionalen Reaktionsformen; in dieser **Entkopplung von Kognition und Emotion** ist eine der Ursachen der Grundstörungen schizophrener Erkrankungen zu suchen.

Mittels Familienstudien wurde die Frage untersucht, ob für hippokampale Volumenminderungen genetische oder Umwelteinflüsse entscheidend sind (Falkai et al. 2002; Cannon et al. 2002). Obwohl die Datenlage nicht einheitlich ist, sind geringe Größenreduktionen dieser limbischen Struktur auch bei nichterkrankten Angehörigen zu finden, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei den Patienten; fetale Hypoxie scheint ein besonderer Risikofaktor für ein verringertes Hippokampusvolumen zu sein (Cannon et al. 2002).

Interaktion von frontalen und limbischen Funktionsstörungen

Für diskordant erkrankte eineiige Zwillinge konnte nachgewiesen werden, dass bei den erkrankten Zwillingen eine signifikante inverse Korrelation zwischen Hippokampusvolumen und präfrontaler Aktivierbarkeit im *Wisconsin Card Sorting Test* vorliegt (Weinberger et al. 1986). Daraus wurde geschlossen, dass die Funktion des präfrontalen Kortex auch wesentlich vom Hippokampus mitgesteuert wird. Zudem besteht bei Schizophrenen eine enge Korrelation zwischen exekutiven Frontalhirnfunktionen und Hippokampusvolumen. Auch wurde ausgehend von strukturellen und funktionellen Magnetresonanzuntersuchungen angenommen, dass eine gestörte Konnektivität zwischen temporolimbischem System und Frontalhirn eine wesentliche pathophysiologische Komponente der Erkrankung ist (Erkwoh et al. 1999; Heckers et al. 1999)

11.12.3 Thalamus

Neben Frontalkortex und limbischem System ist auch der Thalamus in den Vordergrund der neurobiologischen Psychoseforschung gerückt (Bogerts 1984; Andreasen et al. 1996). Volumenminderungen von etwa 10% sind in solchen thalamischen Kernen anzutreffen, die mit dem frontalen Assoziationskortex und limbischen System in enger Beziehung stehen. Insbesondere der **Nucleus anterior** des Thalamus, der dem limbischen System zuzurechnen ist und zum Gyrus cinguli projiziert, sowie der **mediodorsale Thalamuskern**, der bidirektional mit dem präfrontalen Kortex verbunden ist, scheinen in den Krankheitsprozess mit einbezogen zu sein. Im **vorderen Thalamuskern** wurde eine selektive Reduzierung von Parvalbumin-haltigen Neuronen (inhibitorische Projektionsneurose) um 40% beschrieben (Danos 2004).

Weiterhin gelangen Nachweise von Substanzdefekten im **periventrikulären Grau** des Thalamus (Lesch u. Bogerts 1984) sowie von einer verminderten Dichte von Glutamatrezeptoren (NMDA) im Thalamus (Ibrahim et al. 2000). Der Befund einer geringgradigen Volumenreduktion des thalamischen Gesamtvolumens kann mittlerweile auch kernspintomographisch als gesichert gelten.

Auf funktionskernspintomographischer Ebene konnte unter Anwendung eines Tests für das episodische Gedächtnis ein enger Zusammenhang zwischen thalamischer und präfrontaler Aktivierbarkeit gefunden werden (Heckers et al. 1999).

Hirnentwicklungsstörung oder Atrophie?

Die meisten Autoren stimmen in der Auffassung überein, dass die Ventrikelerweiterungen und die Volumenreduktion des Hippokampus nicht progredient sind; die Volumenreduktionen weisen keine Korrelation zur Krankheitsdauer auf und sind in Follow-up-Studien – von normalen Alterseffekten abgesehen – unverändert. Dadurch werden progressive degenerative Veränderungen in limbischen Strukturen unwahrscheinlich, eine früh erworbene limbische Hypoplasie ist mit diesen Befunden aber vereinbar. Dagegen mehren sich Befunde, die dafür sprechen, dass die **kortikale Pathologie progressiv** ist (DeLisi et al. 1997). Bei kataton-schizophrenen Patienten konnte sogar eine eindrucksvolle linkshemisphärische Progression temporaler und frontaler Sulcuserweiterungen mit zunehmender Krankheitsdauer festgestellt werden (Northoff et al. 1999).

Zytoarchitektonische Veränderungen in limbischen und präfrontalen kortikalen Regionen sind wichtige Hinweise auf eine frühe Störung der Hirnentwicklung. Die ersten Berichte von Migrationsstörungen von Zellgruppen in der parahippokampalen Region (Jakob u. Beckmann 1986; Arnold et al. 1997; Beckmann u. Senitz 2002) wurden wegen methodischer Probleme kontrovers diskutiert (Akil u. Lewis 1997; Bernstein et al. 1998). Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte jedoch erneut eine abnorme Position von Prä-α-Zellgruppen im entorhinalen Kortex finden, was die ursprünglichen Befunde einer Migrationsstörung als Zeichen einer pränatalen Hirnentwicklungsstörung stützt (Kovalenko et al. 2003). Eine abnorme Anordnung und Verteilung von Nervenzellen im Hippokampus, im zingulären, frontalen und temporalen Kortex und den daran angrenzenden Schichten des subkortikalen Marklagers (Akbarian et al. 1996) passt zu früheren Berichten über eine gestörte Zytoarchitektur bei Schizophrenen und ist ebenso wie ein gehäuftes Vorkommen eines Cavum septi pellucidi (Degreef et al. 1992), eine Fehlentwicklung apikaler Dendriten im Orbitalkortex (Senitz u. Winkelmann 1991) sowie eine gestörte Gyrifi-

zierung frontaler Windungen und Sulci (Vogeley et al. 2000) ein weiteres Indiz für eine Hirnentwicklungsstörung.

Box

Zusammengenommen sprechen die strukturellen Befunde am ehesten für eine **Hirnentwicklungsstörung**, auf die sich möglicherweise im Bereich kortikaler Strukturen ein zweiter progressiver Prozess aufpropft.

Einfluss von Antipsychotika

Frontale Struktur- und Funktionsdefizite sowie Ventrikelerweiterungen und limbische Substanzdefizite sind nicht als Folge der Antipsychotikabehandlung oder als sekundäre Krankheitseffekte anzusehen. In keiner CT-, MRT- oder Post-mortem-Studie konnte bislang ein Zusammenhang zwischen Dosis oder Dauer der Behandlung und Strukturveränderungen in diesen Hirnregionen gefunden werden (Bogerts u. Falkai 2000). Anders ist die Situation jedoch in den dopaminerg innervierten Strukturen der **Basalganglien**. Chronische Behandlung mit konventionellen Antipsychotika führt dort zu einer Volumenzunahme, was durch eine antipsychotisch bedingte Blockade der inhibitorischen Dopaminwirkung und einer daraus resultierenden **Aktivitätshypertrophie des Corpus striatum** erklärt werden kann. Nach chronischer Gabe von Clozapin, das im Striatum keine D_2-Rezeptoren blockiert, ist ein solcher Effekt nicht feststellbar (Chakos et al. 1995).

11

11.12.4 Frontale und temporale Asymmetrie

In letzter Zeit gewann die Frage, ob bei Schizophrenen eine aufgehobene oder abgeschwächte Asymmetrie verschiedener Hirnstrukturen vorliegt, an Bedeutung. Mehrfach repliziert wurde der Befund, dass die normale Asymmetrie des Frontallappens (rechts > links) und des Okzipitallappens (links > rechts) bei Schizophrenen aufgehoben ist (Bilder et al. 1994; Falkai et al. 1995). Die **aufgehobene Strukturasymmetrie des Frontallappens und Okzipitallappens** ist möglicherweise schizophreniespezifisch, da sie bei Patienten mit affektiven Erkrankungen und neurotischen Patienten regulär angelegt ist (Falkai et al. 1995). Zu den strukturellen Befunden passt auf funktioneller Ebene eine aufgehobene Asymmetrie der normalen frontalen Aktivierung unter Anwendung des Continous-performance-Tests (Fallgatter u. Strick 2000).

Da sich die zerebrale Asymmetrie vor der Geburt entwickelt, ist letzterer Befund wie die zytoarchitektonischen Veränderungen und die fehlende Korrelation zwischen Hirnstrukturveränderungen und Krankheitsdauer als klares Indiz für eine **pränatale Hirnentwicklungsstörung** als bedeutsame ätiologische Teilkomponente zu werten.

11.12.5 Pathologie von Gliazellen

Tradierter Schwerpunkt der neuropathologischen Schizophrenieforschung auf histologischer Ebene waren stets die Neurone, d. h. die Nervenzellkörper mit ihren Fortsätzen, was verständlich erscheint, da in den Nervenzellen das hirnbiologische Substrat höherer kognitiver und emotionaler Aktivität gesehen wird. Typische pathologische Veränderungen an Nervenzellen, wie sie von anderen Hirnerkrankungen bekannt sind (degenerative Alterationen, Apoptose verbunden mit Zellausfällen und gliöser Reaktion), konnten aber – trotz erheblichen Aufwandes – weder durch die umfangreiche ältere noch die neuere hirnpathologische Schizophrenieforschung gefunden werden (Falkai et al. 1999). Die Art der bei Schizophrenen vorliegenden Hirnpathologie differiert somit grundsätzlich von der, wie sie von gut definierten Hirnkrankheiten bekannt ist.

Lange Zeit unbeachtet blieb die bei weitem häufigste Zellart im Gehirn: das sind nicht etwa die Nervenzellen, sondern die **Gliazellen**. Die Glia (griechisch: Leim, Kitt) wurde lange Zeit ausschließlich als eine Art Füllsubstanz zwischen den Neuronen angesehen, die dem Hirn Halt gibt. Die einzelnen Gliazelltypen sind aber in eine Vielzahl von metabolischen, mit den Neuronen interagierenden Prozessen eingebunden: Die **Astroglia** umgibt die Synapsen und greift in die dort stattfindende Neurotransmission ein; den Astrozyten kommen auch umfangreiche neurotrophe Funktionen zu, insbesondere an der NMDA-Synapse; zudem bilden ihre Ausläufer die Blut-Hirn-Schranke. Die **Oligodendrozyten** sind zuständig für Myelinisierung und neuronale Migration. Die **Mikroglia** ist an der intrazerebralen Immunmodulation beteiligt (Cotter et al. 2001).

In Gegensatz zur reaktiven Gliose, wie sie bei degenerativen, vaskulären und entzündlichen Hirnerkrankungen vorliegt, wurde in mehreren kortikalen und limbischen Regionen sowohl im Nissl-Bild als auch mit immunhistochemischen Färbemethoden eine Abnahme von Astroglia und Oligodendroglia berichtet (Cotter et al. 2001). Eines der Kandidatengene für Schizophrenie, nämlich **Neuregulin-1**, ist wichtig für die Steuerung von Oligodendrogliafunktion und Myelinisierung. Mehrere Microarray-Studien konnten übereinstimmend zeigen, dass die Expression von Genprodukten, die bei der Myelinisierung bedeutsam sind, gestört ist (Miklos u. Maleszka 2004). Studien, die hypothesenfrei DNA- und mRNA-Profile mittels Microarray-Techniken untersuchten, fanden im frontalen Kortex Defekte mehrerer für die Myelinisierung relevanter Gene, die an Oligodendroglia gebunden sind (Bahn 2002; Hof et al. 2002). Dies lässt

darauf schließen, dass die Feinstruktur und Funktion der großen markhaltigen intrazerebralen Bahnen beeinträchtigt ist. Mittels DTI (*diffusion tensor imaging*) konnten tatsächlich Alterationen der Fasertrakte, die Frontal- und Temporalhirn verbinden, demonstriert werden (Kubicki et al. 2002). Das astrozytäre Protein S100B, das in neuronale und gliale Zelldifferenzierungsvorgänge eingreift, ist bei Schizophrenen erhöht, was als allgemeiner Hinweis auf eine bei Schizophrenen vorliegende Hirnpathologie gewertet wurde (Rothermundt et al. 2004).

Box

Derzeit zeichnet sich eine Situation ab, die es immer wahrscheinlicher erscheinen lässt, dass ein Schwerpunkt der zytolopathologischen Hirngewebsalterationen bei Schizophrenen nicht in neuronalen Veränderungen liegt, sondern in den lange Zeit ignorierten Zellpopulationen der **Gliazellen**.

11.12.6 Hirnstrukturelle Befunde und Prädiktion des Therapieerfolgs

Inwiefern strukturelle Bildgebung bei der Differenzialdiagnose und der Prädiktion von Therapieresponse und Langzeitverlauf hilfreich ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse über 33 computer- bzw. kernspintomographische Studien wurde untersucht, inwieweit die VBR (*ventricle-to-brain ratio*, größte Ausdehnung des Ventrikelsystems im Verhältnis zur korrespondierenden Gesamthirnfläche), die Weite der Sulci, des dritten Ventrikels oder andere strukturelle Parameter ein kurzfristiges Ansprechen auf Antipsychotika voraussagen können (Friedman et al. 1992). Obwohl sich eine bemerkenswerte Heterogenität in der Befundlage ergab, konnte kein Parameter mit prädiktivem Wert ermittelt werden. In einer eigenen Untersuchung konnte die Aussage der Metaanalyse bezüglich der zentralen Liquorräume bestätigt werden, wobei sich aber für den frontalen Interhemisphärenspalt, die temporobasalen Anteile der Inselzisterne, das Unterhorn und die frontale Asymmetrie eine signifikante Differenz zwischen Respondern und Non-Respondern ergab, was aber keine sichere Prädiktion für den Einzelfall erlaubt (Falkai u. Bogerts 1995).

Anders als für die kurzfristige Therapieresponse verhält sich der prädiktive Wert von strukturellen Parametern bei der Beurteilung der langfristigen Prognose: So ist die Ventrikelerweiterung ein guter Prädiktor für den langfristigen Behandlungserfolg und den Ausgang der Erkrankung (Lieberman et al. 1992); zudem besteht eine hochsignifikante Korrelation zwischen Ventrikelerweiterung und prämorbider sozialer Anpassung und Langzeitverlauf der Erkrankung (van Os et al. 1995).

11.13 Neurochemie

11.13.1 Dopamin

Die **Dopamintheorie der Schizophrenien** ist die bislang am meisten diskutierte hirnbiologisch orientierte Theorie zur Ätiologie und Pathogenese schizophrener Erkrankungen (Carlsson 1977). In ihrer ursprünglichen Form besagt die Theorie, dopaminerge Mechanismen seien im Hirn schizophrener Patienten überaktiv. Diese Annahme wurde gestützt durch die hohe Korrelation zwischen D_2-Rezeptorblockade und antipsychotischer Potenz konventioneller Antipsychotika sowie durch die Beobachtung, dass Substanzen, die stimulierend auf das dopaminerge System wirken, wie Amphetamine oder L-Dopa, schizophrenieähnliche Psychosen induzieren können.

Bei der Beurteilung der Bedeutung von Dopamin in der Pathophysiologie psychotischer Symptome ist zu beachten, dass dieser Transmitter in verschiedenen Hirnsystemen sehr unterschiedliche Wirkungen entfaltet. Die dopaminsynthetisierenen Neurone, die ausnahmslos im ventralen Mittelhirn liegen (Substantia nigra, Area tegmentalis ventralis), beeinflussen

- im nigrostriatalen System (Projektionsorte: hauptsächlich Caudatum und Putamen) extrapyramidalmotorische Funktionen,
- im mesolimbischen System (Projektionsorte: Nucleus accumbens, Mandelkern, Hippokampus, parahippokampale Rinde) emotionale und Gedächtnisfunktionen,
- im hypothalamischen System endokrine und vegetative Regulationen und
- im mesokortikalen System (Projektionsorte: frontaler und temporaler Neokortex) kognitive Funktionen.

Wegen der hirnregionalen Verteilung der oben erwähnten pathomorphologischen Befunde bei Schizophrenen liegt nahe, dass eine Dysfunktion der mesolimbischen und mesokortikalen Anteile des Dopaminsystems in der Pathophysiologie und Pharmakotherapie schizophrener Psychosen eine bedeutsamere Rolle spielen als die striatalen und hyothalamischen Zielorte (Laruelle 2003).

Die Dopamintheorie, in deren ursprünglicher Form angenommen wurde, die erhöhten Konzentrationen von Dopaminrezeptoren oder von Dopamin seien selbst Krankheitsursache, konnte so nicht aufrechterhalten werden. Direkte Messungen von Dopamin oder dessen Metaboliten im postmortalen Hirngewebe von Schizophrenen erbrachten keine replizierbaren Konzentrationserhöhungen; anfängliche Berichte über erhöhte D_2- oder D_4-Rezeptordichten konnten entweder nicht bestätigt werden oder erwiesen sich als Folgen antipsychotischer Behandlung. Mehrere Studien bestimmten die Konzentration von D_2-Rezeptoren mithilfe verschiedener Radioliganden mittels PET, wobei überwiegend das Corpus

striatum als Areal mit der höchsten D_2-Rezeptordichte untersucht wurde. Auch hier konnten anfängliche Befunde erhöhter Werte bei Patienten nicht bestätigt werden oder erwiesen sich als Kunstprodukt einer antipsychotisch bedingten Hochregulation (Abi-Dargham et al. 2000; Laruelle 2003).

Andererseits erhielt die Dopamintheorie eine Stütze durch Berichte, wonach bei unbehandelten Patienten die amphetamininduzierte Dopaminfreisetzung in den Basalganglien größer war als bei den gesunden Vergleichsfällen und sich hierbei eine signifikante Korrelation zu produktiv schizophrenen Symptomen ergab. Antipsychotisch wirksame klassische D_2-Blocker führen bei subchronischer Verabreichung von Haloperidol bei Schizophrenen nicht nur zu einer Rezeptorblockade, sondern auch zu einer verminderten Dopaminsynthese (Gründer et al. 2003), was als weiterer Hinweis auf eine dopaminerge Überaktivität bei psychotischer Symptomatik gewertet werden kann.

Eine kürzlich vorgeschlagene **revidierte Form der Dopamintheorie** der Schizophrenien besagt, dass eine vermehrte Dopaminausschüttung in subkortikalen Strukturen als Folge einer unzureichenden Hemmung mesenzephaler Dopaminneurone durch primär erkrankte frontokortikale oder limbische Hirnareale auftritt (Heinz u. Juckel 2004). Diese revidierte Theorie beruft sich auf die vielfach durch bildgebende Verfahren und neuropatholgische Untersuchungen beschriebenen frontalen und temporolimbischen Struktur- und Funktionsdefizite sowie darauf, dass diese Kortexregionen die mesenzephale Dopaminausschüttung hemmen. Tierexperimentell konnte tatsächlich gezeigt werden, dass nach Läsionen limbischer Schlüsselstrukturen im medialen Temporalhirn die Tiere besonders stressempfindlich waren und mit einer verstärkten Dopaminfreisetzung reagierten (Heinz et al. 1999).

Die Annahme, eine subkortikal erhöhte Neurotransmission von Dopamin an D_2-Rezeptoren sei für die Pathophysiologie schizophrener Symptome von Relevanz, kann nach der derzeitigen Befundlage nur für positive Symptome gelten; denn D_2-Blocker bessern überwiegend diesen Teilaspekt der klinischen Symptomatik (nach einer Latenz von Tagen oder Wochen, obwohl sie innerhalb von Minuten die zerebralen Rezeptoren besetzen). Außerdem korreliert die Dopaminerhöhung nach Amphetamingabe nur mit positiver Symptomatik. Schizophrene Negativsymptome werden eher mit einer Minderfunktion dopaminerger Mechanismen in Zusammenhang gebracht (Laruelle 2003).

11.13.2 Glutamat

Glutamat ist als wichtigste exzitatorische neuronale Überträgersubstanz des Gehirns der Transmitter der gesamten von den Pyramidenzellen ausgehenden efferenten und afferenten intrakortikalen und kortikofugalen sowie der thalamisch-kortikalen Signaltransduktion. Von daher kann erwartet werden, dass selbst geringgradige Störungen der glutamatergen Neurotransmission eine erhebliche Desorganisation höherer Hirnfunktionen zur Folge hat. Die beste Modellpsychose für schizophrene Erkrankungen ist die **PCP-Psychose**. Phencyclidin (PCP) reduziert die glutamaterge Übertragung am NMDA-Subtyp der Glutamatrezeptoren. Ähnliche Wirkung hat Ketamin, ebenfalls ein NMDA-Rezeptorantagonist. Deshalb wurde vermutet, dass psychotische Symptome mit einer **Hypofunktion von NMDA-Rezeptoren** zusammenhängen (Moghaddam u. Krystal 2002).

Mehrere Post-mortem-Studien fanden eine Reduktion des NMDA-Subrezeptors NR_1 in Temporalkortex oder Thalamus sowie des Glutamat-AMPA- oder -Kainat-Rezeptors in Hippopkampus und Temporallappen (Meador-Woodruff et al. 2001). Das Neuropeptid *N*-Acetylaspartyl-Glutamat (NAAG), das Ligand für einige Glutamatrezeptorsubtypen ist, soll im Post-morten-Gehirn von Schizophrenen erhöht sein, verbunden mit einer Reduktion des dieses Peptid abbauenen Enzyms NAALADase (*N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase*) in Hippokampus und präfrontalem Kortex (Coyle 1996).

Eine modifizierte Therorie zur NMDA-Rezeptorhypofunktion bei Schizophrenie besagt (Olney u. Farber 1995), dass es hierdurch zur mangelhaften Aktivierung inhibitorischer Interneurone im limbischen Kortex kommt und infolgedessen zu einer durch chronische Überfunktion der nachgeschalteten Neurone verursachten Struktur- und Funktionsschädigung des limbischen Systems. Glutamatagonisten wie Glycin und D-Serin sollen geringe antipsychotische Wirksamkeit entfalten (Coyle u. Tsai 2004), andererseits haben Glutamat und Glutamatagonisten in höheren Dosen neurotoxische Wirkung, was ihre Prüfbarkeit auf antipsychotische Wirksamkeit einschränkt.

11.13.3 Serotonin

Die psychotropen Effekte serotonerger Halluzinogene, insbesondere von LSD, Meskalin und Psilocybin, die regelhaft schizophrenieähnliche Realitätsstörungen verursachen, lassen einen Zusammenhang zwischen einem bestimmmten Spektrum psychotischer Symptome und einer Störung der serotonergen Neurotransmission vermuten (Gouzoulis-Mayfrank et al 1999). Diese Halluzinogene sollen insbesondere über eine 5-HT_2-Rezeptor-agonistische Wirkung die psychotogene Wirkung entfalten. Umgekehrt wird die antipsychotische Wirksamkeit einiger neuer Antipsychotika (z. B. Risperidon) neben dem Dopamin-D_2-Antagonismus auch mit einem 5-HT_2-Antagonismus erklärt.

Dennoch spielt das serotonerge System in der derzeitigen Diskussion zur Pathophysiologie schizophrener Syndrome nur eine nachgeordnete Rolle. Direkte Hinweise auf eine Dysfunktion des serotonergen Systems im Hirn Schizophrener sind rar. Mehrere Studien konnten keine Befunde von veränderten Konzentrationen von Serotonin oder dessen Metaboliten im Hirngewebe von Schizophrenen finden. Es gibt Berichte über eine Hochregulation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren im präfrontalen Kortex, ebenso über eine Herabregulation von 5-HT_{2A}- oder 5-HT_{2C}-Rezeptoren oder auch über eine verminderte Expression des Serotonintransporters (5-HTT) (Moghaddam u. Krystal 2002). Unklar ist, inwieweit die beschriebenen Veränderungen serotonerger Mechanismen Nebeneffekte der Medikation sind oder aber mit einer depressiv-suizidalen Symptomatik einhergehen (mehrere der untersuchten Patienten verstarben durch Suizid). Eine Verminderung von Serotonin oder dessen Metaboliten wurde in Post-mortem-Gehirnen von Patienten, die durch Suizid verstarben, wiederholt beschrieben. Molekulargenetische Untersuchungen konnten bisher keine krankheitsbezogenen Polymorphismen in für Serotonin oder den Serotoninrezeptor relevanten Genen finden.

11.13.4 GABA

γ-Aminobuttersäure (GABA) ist ein ubiquitär im Hirn vorkommender hemmender Neurotransmitter. GABA ist im Kortex, im limbischen System und im Thalamus in Interneuronen enthalten und wird dort aus Glutamat durch das Enzym Glutamatdecarboxylase (GAD) hergestellt. Etwa 20% der kortikalen und thalamischen Nervenzellen sind inhibitorische GABAerge Interneurone (Benes u. Berretta 2001). Im Corpus striatum (bestehend aus Caudatum, Putamen und Nucleus accumbens) hingegen ist die überwiegende Mehrzahl der Nervenzellen GABAerg und projiziert zu Pallidum und Substantia nigra.

Hinweise auf eine gestörte neuronale Inhibition bei Schizophrenen

- Defektes *sensory gating*, Reizüberflutung
- Halluzinationen (akustische, somatosensible, Zoenästhesien)
- Verringerte latente Inhibiton
- Reduzierte Präpusinhibition
- Lockerung des »assoziativen Netzwerks«
- Gestörte Fokalisierung kortikaler Aktivitäten
- Reduktion GABAerger Mechanismen im PFC

Die Vermutung liegt nahe, dass psychotische Symptome wie

- Halluzinationen,
- beeinträchtigte Ausfilterung irrelevanter Reize,
- Desorganisation der Denkvorgänge sowie
- die bei Schizophrenen anzutreffende verminderte Präpulsinhibition

durch eine Beeinträchtigung inhibitorischer zerebraler Prozesse und deshalb durch eine Störung GABAerger Mechanismen mitverursacht sein könnte (Übersicht: Hinweise auf eine gestörte neuronale Inhibition bei Schizophrenen). Somit lag es auf der Hand, **Indikatoren der inhibitorischen Neurotransmission** in Hirnen Schizophrener zu untersuchen:

- den Transmitter GABA selbst,
- das synthetisierende Enzym GAD (Isoformen GAD_{65} und GAD_{67}),
- GABA-Rezeptoren oder
- bestimmte Neuropeptide, die mit GABA in Interneuronen kolokalisiert sind (die calciumbindenden Proteine Parvalbumin, Calretinin und Calbindin).

Einige Untersuchungen ergaben reduzierte mRNA für GAD_{65} oder GAD_{67} in Hippokampus und Frontalkortex sowie des GABA-Transporters GAT in inhibitorischen Synapsen des Frontalkortex (Volk et al. 2001). Umgekehrt wurde eine Hochregulation von $GABA_A$-Rezeptoren im Hippokampus beschrieben und diese wiederum auf einen Verlust GABA-haltiger Synapsen und Neurone zurückgeführt (Benes u. Beretta 2001). Andere Arbeiten berichten über unveränderte Marker für GABA oder sogar erhöhte Konzentrationen, sodass die Befundlage auch für diesen Neurotransmitter sehr widersprüchlich bleibt.

Gut repliziert ist eine frontale und temporale Verminderung der Expresssion von **Parvalbumin**, das in einer Subklasse inhibitorischer Interneurone lokalisiert ist, sowie des Peptids **Reelin**, das in Interneuronen der äußersten Kortexschicht liegt und während der Hirnentwicklung bei der Steuerung der Nervenzellmigration eine Rolle spielt (Impagnatiello et al. 1998). Gegen eine generelle Bedeutung herabgesetzter GABA-Funktion in der Pathophysiologie schizophrener Symptome spricht die fehlende antipsychotische Wirksamkeit der GABA-synergistischen Benzodiazepine; jedoch zeigen diese beim katatonen Subtyp der Erkrankung häufig positive Wirkung.

11.13.5 Befunde zum Phospholipidmetabolismus

Phospholipide sind ein wesentlicher Bestandteil neuronaler Membranen; Hauptbestandteile sind Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin, die durch das Enzym Phospholipase A_2 gespalten werden in zytotoxische Lysolipide und essenzielle Fettsäuren wie Arachidonsäure. Letztere ist wiederum die eine Vorstufe im Prostaglandinstoffwechsel (Schmitt et al. 2001). Phosphatidylcholin

und -ethanolamin als wichtige Membrankomponenten wurden bei Schizophrenen ebenso als vermindert beschrieben wie essenzielle Fettäuren in Blut und Serum. Eine weitere Stütze erhält die **Phospholipidtheorie** durch die Ergebnisse des Niacin-flush-Tests. Niacin verursacht über eine Prostaglandinausschüttung eine lokale Hautrötung, die bei Schizophrenen schwächer ausfällt (Smesny et al. 2003). Möglicherweise könnte ein Wirkmechanismus von Antipsychotika darin bestehen, dass dadurch die Aktivität der Phospholipase A gehemmt wird, der Spiegel ungesättigter Fettsäuren steigt und damit eine Membranstabilisierung erreicht wird (Gattaz et al. 1994; Schmitt et al. 2001).

11.14 Immunologische und inflammatorische Aspekte

Historische Hinweise auf die Bedeutung immunologischer Prozesse gaben die schon Ende des 19. Jahrhunderts bekannten Effekte der Fiebertherapie bei schizophrenen Erkrankungen sowie eine geringere Inzidenz des Auftretens einer rheumatoiden Arthritis. Neuere Arbeiten berichteten über eine erhöhte Rate viraler Infektionen sowie über im Plasma vorkommende Autoantikörper gegen Hirngewebe. Von daher wurde gefolgert, dass eine **Dysregulation von Zytokinnetzwerken** kausal an der Entstehung schizophener Erkrankungen beteiligt sein könnte (Schuld et al. 2004). Zudem legt die formale Ähnlichkeit schizophrener Verlaufsformen (gekennzeichnet durch Beginn im frühen Erwachsenenalter, progressive wie auch benigne Verläufe, Exazerbationen und Remissionen in Abhängigkeit psychischer und physischer Stressoren) mit den Krankheitsverläufen diverser Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatische Erkrankungen, multiple Sklerose, Thyreoitiden, Psoriasis) ähnliche pathogenetische Komponenten nahe, die nicht nur periphere Organe, sondern auch in ähnlicher Weise das Hirn betreffen könnten.

Im Plasma Schizophener wurden höhere Konzentrationen des Interleukin-2-Rezeptors bei erniedrigter Sekretion von Interleukin 2 und Interferon 12 gemessen. Eine Erhöhung des proinflammatorischen Zytokins Tumornekrosefaktor (TNFα) und des Interleukin-8-Spiegels sowie viraler Antikörper bei der Mutter gehen mit einem erhöhten Psychoserisiko beim Kind einher (Brown et al. 2004). Neurotrophe Faktoren wie BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) und NGF (*nerve growth factor*) wurden im Serum von Patienten als vermindert beschrieben, zugehörige Rezeptoren wie TrKB und TrKC im Postmortem-Gehirn waren differenziell exprimiert. Antipsychotika wirken auf die Zytokinproduktion, umgekehrt können bei Infektionen freigesetzte Zytokine die noradrenerge, serotonerge und dopaminerge Neurotransmission ebenso beeinflussen wie das subjektive Krankheitsgefühl (depressive Verstimmungen, Anergie). Es konnte gezeigt werden, dass der immunmodulatorische Cyclooxygenase(COX-2)-Hemmer Celecoxib (sonst bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt) als Add-on-Therapie zu Risperidon die antipsychotische Wirksamkeit verstärkt (Müller et al. 2004) und dass niedrigere Spiegel des Tumornekrosefaktors R55 mit einem besseren Therapieerfolg korrelieren. Veränderte immunologische Parameter wurden bisher nur im Serum und im Liquor Schizophrener untersucht; der direkte Nachweis alterierter immunologischer Parameter im zerebralen Gewebe psychotischer Patienten steht noch aus.

Fazit

- Die bei schizophrenen Störungen vorliegenden hirnbiologischen Alterationen sind grundsätzlich anderer Natur als die aller bekannten hirnorganischen Erkrankungen. Verluste von Nervenzellen konnten bisher nicht sicher nachgewiesen werden, ebensowenig eine gliöse Reaktion, wie sie z. B. von degenerativen Hirnerkrankungen her bekannt ist. Andererseits liegen Volumenreduktionen von Hippokampus, Thalamus sowie frontalem und temporalem Assoziationskortex in einer Größenordnung von 5–10% vor, verbunden mit einer Erweiterung der umgebenden inneren und äußeren Liquorräume. Diese relativ subtilen Veränderungen der Hirnstruktur sind aber nur statistisch nachweisbar, d. h., sie sind lange nicht in jedem Einzelfall anzutreffen, und die Überlappungsbereiche zwischen normaler und krankhafter Varianz sind erheblich. Das mit bildgebenden Verfahren und neuropathologischen Methoden relativ geringfügige makroskopisch messbare Hirnsubstanzdefizit ist am ehesten durch eine Pathologie des Verschaltungsapparats zwischen den Nervenzellen (Axone, Synapsen, Dendriten) sowie von Gliazellen, die für den synaptischen Stoffwechsel und die Myelinisierung und somit für die zerebrale Signaltransduktion wichtig sind, erklärbar. Nachgewiesene oder postulierte Störungen der dopaminergen, glutamatergen, GABAergen oder serotonergen Neurotransmission könnten demnach als ein daraus resultierendes Epiphänomen angesehen werden.
- Konfigurationsanomalien des Gehirns auf makroskopischer und mikrokopischer Ebene (Anomalien in Lateralisierung, Gyrifizierung und Zytoarchitektur)

sind sichere Hinweise für pränatale Hirnentwicklungsstörungen, die als Vulnerabilitätsfaktoren für das spätere Auftreten der Erkrankung anzusehen sind. Erste Dispositionsgene (Neuregulin, Dysbindin), die in der Hirnentwicklung und bei der synaptischen Signalübertragung bedeutsam sind, wurden kürzlich nachgewiesen.
- Ungeklärt bleibt, warum das Vollbild schizophrener Symptomatik in der Regel erst im jungen Ewachsenenalter auftritt (wenn auch häufig nach symptomschwachen Vorlaufstadien) und warum es in Abhängigkeit von diversen Stressoren zu Exazerbationen und Remissionen des klinischen Bildes kommt. Auffällig ist auch, dass kontinuierlich progressive Verläufe, wie sie von degenerativen Hirnerkrankungen bekannt sind, eher selten sind.
- Die Verlaufsformen von schizoprenen Erkrankungen erinnern an die Langzeitverläufe von verschiedenen Autoimmunerkrankungen; erste Befunde, die an eine derartige Pathogenese denken lassen, liegen vor.
- Die neurobiologische Erforschung schizophrener Syndrome wird erst dann ein klareres Bild von deren Pathogenese und Pathophysiologie vorlegen können, wenn sie anstelle der Suche nach **dem** biologischen Substrat eines auf Konventionen beruhenden hypothetischen Kranheitskonstrukts hirnbiologische Korrelate einzelner psychopathologischer Zielsymptome (z. B. Wahn, akustische Halluzinationen, Denkzerfahrenheit, Negativsymptome, kognitive Beeinträchtigungen) in den Vordergrund des Interesses stellt. Das Ziel einer hirnsystemorientierten Diagnostik psychotischer Symptome und einer danach ausgerichteten Therapiestrategie könnte dann schneller erreichbar sein.

Literatur

Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D et al (2000) Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 97(14): 8104–8109

Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP, Bunney WE, Jones EG (1996) Maldistribution of interstitial neurons in the prefrontal white matter of the brains of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 53: 425–436

Akil M, Lewis DA (1997) Cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. Am J Psychiatry 154:1010–1012

Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T et al (1996) Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. Proc Natl Acad Sci USA 93: 9985–9990

Arnold SE, Ruscheinsky DD, Han LY (1997) Further evidence of abnormal cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia using spatial point pattern analyses. Biol Psychiatry 42: 639–647

Bagary MS, Symms MR, Barker GJ, Mutsatsa SH, Joyce EM, Ron MA (2003) Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. Arch Gen Psychiatry 60: 779–788

Bahn S (2002) Gene expression in bipolar disorder and schizophrenia: new approaches to old problems. Bipolar Disord 4(Suppl 1): 70–72

Baumann B, Bogerts B (1999) The pathomorphology of schizophrenia and mood disorders: similarities and differences. Schizophr Res 39: 141–148

Beckmann H, Senitz D (2002) Developmental malformations in cerebral structures in »endogenous psychoses«. J Neural Transm 109(3): 421–431

Benes FM, Berretta S (2001) GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 25(1): 1–27

Bernstein HG, Krell D, Baumann B et al (1998) Morphometric studies of the entorhinal cortex in neuropsychiatric patients and controls: clusters of heterotopically displaced lamina II neurons are not indicative of schizophrenia. Schizophr Res 33: 125–132

Bilder RM, Wu H, Bogerts B et al (1994) Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first episode schizophrenia. Am J Psychiatry 151: 1437–1447

Bogerts B (1984) Zur Neuropathologie der Schizophrenien. Fortschr Neurol Psychiatr 52: 428–437

Bogerts B (1997) The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. Schizophr Bull 23: 423–435

Bogerts B, Falkai P (2000) Neuroanatomische und neuropathologische Grundlagen psychischer Störungen. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Satorius N (Hrsg) Psychiatrie der Gegenwart 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 277–310

Brown AS, Hooton J, Schaefer C et al (2004) Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. Am J Psychiatry 161(5): 889–895

Cannon TD, Thompson PM, van Erp TG et al (2002) Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 99(5): 3228–3233

Carlsson A (1977) Does dopamine play a role in schizophrenia? Psychol Med 7: 583–597

Chakos MH, Lieberman JA, Alvir J, Bilder R, Ashtari M (1995) Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. Lancet 18,345(8947): 456–457

Coyle JT (1996) The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. Harv Rev Psychiatry 3(5): 241–253

Coyle JT, Tsai G (2004) The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 174(1):32–38

Cotter DR, Pariante CM, Everall IP (2001) Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. Brain Res Bull 55(5): 585–595

Chemerinski E, Nopoulos PC, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, Magnotta V (2002) Morphology of the ventral frontal cortex in schizophrenia: relationship with social dysfunction. Biol Psychiatry 52: 1–8

Danos P (2004) Pathologie des Thalamus und Schizophrenie – Ein Überblick. Fortschr Neurol Psychiatr 72: 621–634

Degreef G, Bogerts B, Falkai P, Greve B, Lantos G, Ashtari M, Lieberman J (1992) Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in MRI scans and postmortem brains of schizophrenic patients. Psychiatry Res NeuroImaging 45: 1–13
DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R (1997) Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. Psychiatry Res 74(3): 129–140
Erkwoh R, Sabril O, Willmes K, Steinmeyer EM, Büll U, SAβ H (1999) Aspekte zerebraler Konnektivität bei Schizophrenie. Fortschr Neurol Psych 67: 318–326
Falkai P, Bogerts B (1995) Brain morphology and prediction of neuroleptic treatment response in schizophrenia. In: Gaebel W, Award AG (eds) Prediction of neuroleptic treatment outcome in schizophrenia – concepts and methods. Springer, Wien, S 135–146
Falkai P, Schneider T, Greve B, Klieser E, Bogerts B (1995) Reduced frontal and occipital lobe asymmetry on CT-scans of schizophrenic patiens. Its specifity and clinical significance. J Neural Transm (Gen Sect) 99: 63–77
Falkai P, Honert WG, David B, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA (1999) No evidence for astrogliosis in brain of schizophrenic patients. A post-mortem study. Neuropathol Appl Neurobiol 25: 48–53
Falkai P, Honer WG, Alfter D et al (2002) The temporal lobe in schizophrenia from uni- and multiply affected families. Neurosci Lett 325(1): 25–28
Fallgatter AJ, Strick WK (2000) Reduced frontal activation asymmetry in schizophrenia during a cued continous performance test assessed with near-infrared spectroscopy. Schizophr Bull 26(4): 913–919
Friedman L, Lys C, Schulz SC (1992) The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: a review. J Psychiatr Neurosci 17: 42–54
Gattaz WF, Brunner J, Schmitt A, Maras A (1994) Beschleunigter Abbau von Membranphospholipiden bei der Schizophrenie – Implikationen für die Hypofrontalitätshypothese. Fortschr Neurol Psychiatr 62: 489–496
Glanz LA, Lewis DA (2000) Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 57: 65–73
Gouzoulis-Mayfrank E, Becker S, Pelz S, Tuchtenhagen F, Daumann J (1999) Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and D-methamphetamine in healthy volunteers. Results of an experimental double-blind placebo-controlled study. Psychopharmacology (Berl) 142(1): 41–50
Gur RE, Cowell PE, Latshaw A et al (2000) Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 57: 761–768
Gründer G, Vernaleken I, Muller MJ et al (2003) Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in the brain of schizophrenic patients in vivo. Neuropsychopharmacology 28(4): 787–794
Häfner H (2003) Risk and protective factors in schizophrenia – towards c conceptual model of the disease process. Steinkopff, Darmstadt
Heckers S, Goff D, Schacter DL, Savage CR, Fischman AJ, Alpert NM, Rauch SL (1999) Fuctional imaging of memory retrieval in deficit vs nondeficit schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 56: 1117–1123
Heckers S, Curran T, Goff D, Rauch SL, Fischman, Alpert NM, Schacter DL (2000) Abnormalities in the thalamus and prefrontal cortex during episodic object recognition in schizophrenia. Biol Psychiatry 48: 651–657
Heinz A, Juckel G (2004) Entstehung schizophrener Erkrankungen. Psycho 30: 140–145
Heinz A, Saunders RC, Kolachana BS, Jones DW, Gorey JG, Bachevalier J, Weinberger DR (1999) Striatal dopamine receptors and transporters in monkeys with neonatal temporal limbic damage. Synapse 32(2): 71–79
Hof PR, Haroutunian V, Copland C, Davis KL, Buxbaum JD (2002) Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. Neurochem Res 27: 1193–1200
Ibrahim HM, Hogg AJ, Healy DJ, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH (2000) Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei of schizophrenia. Am J Psychiatry 157: 1811–1823
Impagnatiello F et al (1998) A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 95(26): 15718–15723
Ingvar DH, Franzen G (1974) Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 50: 425–462
Jakob J, Beckmann H (1986) Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. J Neural Transmiss 65: 303–326
Kalus P, Senitz D, (1996) Parvalbumin in the human anterior cingulate cortex. Morphological heterogeneity of inhibitory interneurons. Brain Res 729: 45–54
Klosterkotter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F (2001) Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry 58: 158–164
Kovalenko S, Bergmann A, Schneider-Axmann T et al (2003) Regio entorhinalis in schizophrenia: more evidence for migrational disturbances and suggestions for a new biological hypothesis. Pharmacopsychiatry 36(Suppl 3): S158–S161
Kozlovsky N, Belmaker RH, Agam G (2000) Low GSK-3β immunoreactivity in postmortem frontal cortex of schizophrenic patients. Am J Psychiatry 157: 831–833
Kubicki M, Westin CF, Maier SE et al (2002) Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. Am J Psychiatry 159: 813–820
Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK et al (2003) Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 60: 878–888
Laruelle M (2003) Dopamine transmission in the schizophrenic brain. In: Hirsch RS, Weinberger DR (eds): Schizophrenia. Blackwell, Oxford, pp 365–387
Lesch A, Bogerts B (1984) The diencephalon in schizophrenia: evidence for reduced thickness of periventricular grey matter. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 234: 212–219
Lewis DA, Pierry JN, Volk DW, Melchitzky DS, Woo TUW (1999) Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. Biol Psychiatry 46: 616–626
Lieberman J, Bogerts B, Degreef, G., Ashtari M, Alvir J (1992) Qualitative assessment of brain morphology in acute and chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 149: 784–791
Meador-Woodruff JH, Davis KL, Haroutunian V (2001) Abnormal kainate receptor expression in prefrontal cortex in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 24(5): 545–552
Meisenzahl EM, Rujescu D, Kirner A et al (2001) Association of an interleukin-1β genetic polymorphism with altered brain structure in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 158: 1316–1319
Miklos GL, Maleszka R (2004) Microarray reality checks in the context of a complex disease. Nature Biotechnol 22(5): 615–621
Moghaddam G, Krystal JH (2002) The neurochemistry of schizophrenia. In: Hirsch RS, Weinberger DR (eds) Schizophrenia. Blackwell, Oxford, pp 349–364
Müller N, Strassnig M, Schwarz ML et al (2004) COX-2 inhibitors as adjunctive therapy in schizophrenia. Expert Opin Investig Drugs 13(8): 1033–1044

Niznikiewicz MA, Kubicki M, Shenton E (2003) Recent structural and functional imaging findings in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 16: 123–147
Nöthen MM, Rietschel M, Propping P, Maier W (2004) Psychiatrische Genetik – Fortschritte in der Ursachenforschung affektiver und schizophrener Störungen. Dt Ärztebl 101/49: 2831–2834
Northoff G, Waters H, Mooren I, Schlüter U, Diekmann S, Falkai, P, Bogerts, B (1999) Cortical sulcal enlargement in catatonic schizophrenia: a planimetric CT study. Psychiatry Res Neuroimaging 91: 45–54
Olney JW, Farber NB (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 52(12): 998–1007
Pierry JN, Chaudry AS, Woo TUW, Lewis DA (1999) Alterations in chandelier neuron axon terminals in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. Am J Psychiatry 156: 1709–1719
Remschmidt H, Wolf-Ostermann K, Mattejat F (2004) Schizophrene Erkrankungen im Jugendalter – eine versorgungsepidemiologische Untersuchung an 305 konsekutiven stationären Berhandlungsfällen. Nervenarzt 75: 663–674
Rothermundt M, Falkai P, Ponath G et al (2004) Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. Mol Psychiatry 9(10): 897–899
Sauer H, Volz HP (2000) Functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 13: 21–26
Schlaepfer TE , Harris GJ, Tien AY et al (1994) Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. Am J Psychiatry 151: 842–848
Schmitt A, Maras A, Braus DF, Petrojanu G, Jatzko A, Gattaz (2001) Antipsychotika und Phospholipidmetabolismus bei der Schizophrenie. Fortschr Neurol Psychiatr 69: 503–509
Schuld A, Hinze-Selch, Pollmächer T (2004) Zytokinnetzwerke bei Patienten mit Schizophrenie und ihre Bedeutung für die Pathophysiologie der Erkrankung. Nervenarzt 75: 215–226
Schwab SG, Knapp M, Mondabon S et al (2003) Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. Am J Hum Genet 72(1): 185–190
Selemon LD, Godman-Rakic PS (1999) The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. Biol Psychiatry 45: 17–25
Senitz D, Winkelmann E (1991) Neuronale Struktur-Anomalität im orbitofrontalen Cortex bei Schizophrenie. J Hirnforsch 32: 149–158
Smesny S, Kinder D, Willhardt I, Rosburg T, Lasch J, Berger G, Sauer H. (2003) Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis – a combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale. J Psychiatr Res 37(3): 237–247
Stefansson H et al (2002) Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. Am J Hum Genet 71(4): 877–892
van Os J, Fahy A, Jones P et al (1995) Increased intracerebral cerebrospinal fluid spaces predict unemployment and negative symptoms in psychotic illness – a prospective study. Br J Psychiatry 166: 750–758
Vogeley K, Schneider-Axmann, Pfeiffer U et al (2000) Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: a morphometric postmortem study. Am J Psychiatry 157: 34–39
Volk D, Austin M, Pierri J, Sampson A, Lewis D (2001) GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a subset of neurons. Am J Psychiatry 158: 256–265
Weickert CS, Straub RE, McClintock BW et al (2004) Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. Arch Gen Psychiatry 61(6): 544–555
Weinberger DR, Berman KF, Zec RF (1986) Physiologic dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. Arch Gen Psychiatry 43: 114–124
Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A et al (2001) Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. Biol Psychiatry 50: 825–844
Zihl J (2004) Neuropsychologie der Schizophrenie und Depression. Neurotransmitter, Sonderheft 3/2004: 38–40

Affektive Erkrankungen

Marianne B. Müller und Jürgen-Christian Krieg

11.15 Nosologischer Überblick

Mit dem Wechsel von der ICD-9 auf die ICD-10 (WHO 1991) bzw. DSM III (APA 1980) wurden traditionelle, auf ätiologischen Annahmen beruhende Konzepte der deutschsprachigen Psychiatrie zugunsten einer nicht theoretischen, vorrangig deskriptiv orientierten Diagnostik und Klassifikation verlassen. Hatte die ICD-9 noch zwischen den Krankheitsentitäten endogene Manie, endogene Depression bzw. deren zirkuläre Verlaufsform als affektive Psychosen einerseits und neurotische Depression andererseits unterschieden, so werden in der ICD-10 diese Erkrankungen nun einer Kategorie – der Kategorie der affektiven Störungen – zugeordnet. Auf symptombeschreibender und diagnostisch-klassifikatorischer Ebene durchaus mit der derzeit gültigen DSM IV-Version vergleichbar, definiert die ICD-10 im Bereich der affektiven Störungen bestimmte Untergruppen (▫ Übersicht).

Subgruppen affektiver Störungen nach ICD-10

- Manische Episode
- Bipolare affektive Störung
- Depressive Episode
- Rezidivierende depressive Störung
- Anhaltende affektive Störungen
- Restkategorien: »andere affektive Störungen und nicht näher bezeichnete affektive Störungen«

Neu im Konzept der ICD-10 ist in Übereinstimmung mit der DSM IV die Einführung der Subkategorie **anhaltende affektive Störungen**, deren Vertreter in erster Linie die Zyklothymie und die Dysthymie sind, wobei es sich entweder um eine andauernde Stimmungslabilität mit leicht depressiven und gehobenen Stimmungszuständen oder um einen chronischen depressiven Verstimmungszustand handelt.

Eine weitere Neuerung der ICD-10 im Vergleich zur ICD-9 sind die im Bereich einzelner Subkategorien eingeführte Schweregraderhebung der vorliegenden Symptomatik (z. B. leicht, mittelgradig, schwer), die Spezifizierung charakteristischer Symptommerkmale (z. B. ohne/mit psychotischen bzw. somatischen Symptomen) sowie Verlaufscharakteristika (z. B. gegenwärtig remittiert).

Im Gegensatz zur ICD-10 werden in der DSM IV affektive Störungsbilder, die in Zusammenhang mit zerebralen oder anderweitigen somatischen Erkrankungen bzw. mit der Einnahme von psychotropen Substanzen stehen, ebenfalls der Sektion der affektiven Störungen zugeordnet. Was hingegen depressive Reaktionen betrifft, die im Gefolge von eruierbaren psychosozialen Belastungsfaktoren auftreten, so werden diese – wie auch zu Zeiten der Gültigkeit der ICD-9 und in Übereinstimmung mit der DSM IV – weiterhin der Kategorie der **Anpassungsstörungen** zugeordnet.

Weitere depressive Zustandsbilder, deren Eigenschaften augenblicklich noch im Mittelpunkt forscherischen Interesses stehen, sind derzeit weder in der ICD-10 noch in der DSM IV eigenständige Bestandteile der offiziellen Nomenklatur, sondern werden entsprechenden Restkategorien zugeordnet bzw. finden in Zusatzkodierungen oder Appendizes ihre Erwähnung. Hierbei handelt es sich v. a. um

- die rezidivierende kurze Depression, deren einzelne Episoden zwar von der Symptomatik, jedoch nicht vom Zeitkriterium her die Kriterien einer depressiven Episode erfüllen,
- die saisonale Depression, die regelmäßig zu bestimmten Jahreszeiten, insbesondere im Winter, auftritt,
- die leichte depressive Störung im Sinne einer unterschwellig ausgeprägten Symptomatik mit geringerer Funktionsbeeinträchtigung sowie
- Mischbilder von Angst und Depression und
- das so genannte *rapid cycling* mit mindestens vier (hypo)manischen, depressiven bzw. gemischten Episoden pro Jahr.

Es versteht sich von selbst, dass aufgrund des stetigen Erkenntnisgewinns aus den verschiedensten Forschungsrichtungen die jeweils gültigen Diagnose- und Klassifikationssysteme einem ständigen Wandel unterworfen sind, der die laufenden Bemühungen widerspiegelt, die derzeit vornehmlich beschreibende Ebene zugunsten einer mehr ätiologisch orientierten Ebene zu verlassen. Es ist zu erwarten, dass in späteren Versionen auch neurobiologische Befunde, die aus bildgebenden Verfahren, neuroendokrinologischen und schlafphysiologischen Untersuchungen abgeleitet werden, Eingang finden.

11.16 Epidemiologie und Genetik

11.16.1 Epidemiologische Studien

In den letzten 20 Jahren sind in nordamerikanischen, europäischen, asiatischen und neuseeländischen Regionen Studien zur Epidemiologie affektiver Störungen mit Schwerpunkt *major depression*, Dysthymie und bipolare Störung durchgeführt und deren Ergebnisse miteinander

verglichen worden (Weissman et al. 1996; Bland 1997; Wittchen 2000). Trotz des Einsatzes einer standardisierten psychopathologischen Befunderhebung und Diagnostik weisen die Ergebnisse der einzelnen Studien (▣ Box) v. a. im Bereich der *major depression* eine erhebliche Streuung auf. Gründe hierfür mögen u. a. die Anwendung unterschiedlicher Untersuchungsinstrumente, Unterschiede in der Stichprobenzusammensetzung (z. B. Begrenzung auf bestimmte Ortsregionen und Altersbereiche) sowie differierende Auswertungsstrategien sein.

Box

Ergebnisse von Studien zur Epidemiologie affektiver Störungen

Eine Zusammenschau der Ergebnisse der einschlägigen Studien ergibt folgendes Bild: Die Angaben für die Lebenszeitprävalenz für *major depression* schwanken zwischen 1,5% und 19%, für Dysthymie zwischen 3% und 4% und für eine bipolare Störung zwischen 0,6% und 3,3%. Während Frauen 1,5- bis 3-mal häufiger an einer depressiven Störung erkranken, ist das Risiko, an einer bipolaren Störung zu erkranken, bei beiden Geschlechtern gleich verteilt. Das mittlere Alter der Erstmanifestation einer *major depression* variierte ländermäßig zwischen 25 und 35 Jahren und das einer bipolaren Störung zwischen 17 und 29 Jahren.

Eine an einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe im Bereich der alten Bundesländer durchgeführte Studie ergab für *major depression*, Dysthymie und bipolare Störung Lebenszeitprävalenzraten von 9%, 4% und 0,2%, wobei hier das mittlere Erkrankungsalter für eine *major depression* bei 30 Jahren lag (Wittchen et al. 1992).

Bemerkenswert und entgegen herkömmlicher klinischer Meinung war das Ergebnis der Studien jüngeren Datums, dass in den Altersgruppen unterhalb von 30 Jahren höhere Prävalenzraten für eine *major depression* anzutreffen waren als in den Altersgruppen jenseits von 45 Jahren (Wittchen et al. 1994), wobei noch Klärungsbedarf besteht, welche unterschiedlichen Einflussfaktoren, möglicherweise auch methodischer Art (z. B. altersbedingte Abnahme der Erinnerungsfähigkeit bei retrospektiven Erhebungen, mangelnde Eignung der angewandten Erhebungsinstrumente für eine Population älterer Menschen), hierfür verantwortlich zu machen sind.

Analysen zur **Komorbidität** ergaben sowohl in der oben erwähnten, in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführten Studie als auch im internationalen Vergleich eine hohe Assoziation von depressiven Störungen mit Angststörungen, wobei letztere häufig vor einer depressiven Störung auftreten und somit einen Risikofaktor für deren Entstehung darstellen. Weitere Komorbiditäten für depressive Störungen stellen die somatoformen Störungen sowie Substanzmissbrauch und -abhängigkeit dar – letztere jedoch v. a. auch im Rahmen von bipolaren Störungen. Neben Persönlichkeitsmerkmalen und psychopathologischen Risikofaktoren sind eine Fülle psychosozialer Faktoren wie Trennung, Scheidung, Witwenschaft, aber auch Arbeitslosigkeit, geringes Einkommen sowie kritische Lebensereignisse und chronische Erkrankungen identifiziert worden, die die Entwicklung einer depressiven Störung begünstigen können.

Schließlich soll noch auf eine auf internationaler Ebene durchgeführte Studie hingewiesen werden, die die erhebliche **gesundheitspolitische Relevanz** affektiver, insbesondere depressiver Störungen veranschaulicht. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass ca. 12% der Patienten aus allgemeinärztlichen Praxen die ICD-10-Diagnosekriterien einer augenblicklichen depressiven Störung erfüllten und weitere 6,5% der Patienten eine unterschwellige Depression aufwiesen (Üstün u. Sartorius 1995). Auch bei dieser Erhebung fanden sich hohe Komorbiditätsraten mit Angststörungen, aber auch mit somatoformen Störungen und Substanzabhängigkeit. Eine aktuelle, vom *European Brain Council* europaweit durchgeführte Studie untersucht nicht nur die Häufigkeit und Komorbidität affektiver Erkrankungen, sondern auch deren außerordentlich große gesundheitsökonomische Relevanz (die Studie ist unter *www.Europeanbraincouncil.org/publications* im Internet abrufbar).

11.16.2 Genetische Studien

Übereinstimmend zeugen die Ergebnisse der v. a. in den letzten zwei Jahrzehnten durchgeführten Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien von einer familiären Häufung affektiver Erkrankungen und legen somit die Annahme einer **genetischen Mitbeteiligung** in ihrer Genese nahe. So weisen Erstgradangehörige von unipolar depressiv erkrankten Patienten ein ca. 2,5-fach höheres Krankheitsrisiko für eine affektive Störung – insbesondere für eine unipolare Depression – auf als das entsprechende Kontrollkollektiv aus der Allgemeinbevölkerung. Bei Erstgradangehörigen bipolar erkrankter Patienten liegt das entsprechende Risiko ca. 7-fach höher, wobei bei den Erstgradangehörigen neben einer bipolaren Verlaufsform auch monopolar depressive oder schizoaffektive Verläufe zu verzeichnen sind (Maier 2000).

Neben den Familienstudien unterstützen v. a. die Untersuchungen an ein- und zweieiigen Zwillingspaaren die Annahme einer genetischen Komponente in der Genese affektiver Störungen, die bei der bipolaren Störung ausgeprägter ist als bei der monopolar verlaufenden Depression. So betragen die Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingspaaren für eine bipolare Störung knapp 80% im Vergleich zu ca. 50% bei monopolar verlaufender Depres-

sion. Im Gegensatz hierzu weisen dizygote Zwillingspaare mit ca. 15% deutlich geringere Konkordanzraten für beide Verlaufsformen auf.

Box

Mit ihren Ergebnissen rechtfertigen die familiengenetischen Untersuchungen zum einen eine nosologische Trennung zwischen der unipolar verlaufenden Depression und der bipolaren Störung und weisen zum anderen aufgrund der unvollständigen Konkordanzraten im Rahmen der Zwillingsstudien auf nichtgenomische Einflussfaktoren in der Entstehung affektiver Störungen hin.

Unter der Annahme, dass es sich bei affektiven Störungen um genetisch komplexe Störungen handelt, wurde zur Identifizierung von so genannten **Suszeptilitätsgenen** eine Reihe von Kopplungs- und Assoziationsstudien durchgeführt (Johansson et al. 2001; Schumacher et al. 2002; Oswald et al. 2004; Levinson 2006; Lucae et al. 2006; Barden et al. 2006), wobei schwerpunktmäßig bipolar affektive Störungen untersucht wurden. Hier konnten durch Replikationstests bestätigte Kandidatenregionen auf den Chromosomen 4, 12, 18, 21, 22 und X identifiziert werden. Assoziationsuntersuchungen waren in erster Linie auf Polymorphismen von Genen ausgerichtet, deren Produkte monoaminerge Funktionen ausüben. Die bisher positiven, das Serotonintransportergen, das Gen für die Catecholamin-*O*-Methyltransferase(COMT) und das Gen für die Monoaminoxidase A (MAO-A) betreffenden Befunde bedürfen jedoch weiterer Untersuchungen, um ihre tatsächliche Beteiligung an einer genetisch bedingten Vulnerabilität für affektive Störungen zu erhärten.

In jüngster Zeit wird der erwähnte Kandidatengenansatz zunehmend ergänzt um **hypothesenfreie Ansätze** (u. a. Screening des gesamten Genoms), um auf diese Weise neue, potenziell krankheitsassoziierte Gene zu identifizieren, die im Rahmen einer hypothesengeleiteten Forschung nicht entdeckt würden. Die mit einem hypothesenfreien Ansatz gefundenen Varianten im Gen für den P2X-Rezeptor sind in ► Kap. 8 besprochen.

11.17 Neuropathologie/ Neurohistologie, Bildgebung

Die Hypothese eines morphologisch-neuroanatomisch fassbaren Korrelats hat bei der Erforschung möglicher Ursachen affektiver Erkrankungen lange Zeit nur eine untergeordnete Rolle gespielt – ganz im Gegensatz zu den zahlreichen morphologischen Arbeiten über die Gruppe der schizophrenen Psychosen, bei denen eine Reihe von histopathologischen Befunden die gängige **Hypothese einer entwicklungsbedingten Anlage- und/oder Differenzierungssstörung des ZNS** unterstützen (Harrison 2002).

Aufgrund der zunehmenden Verbesserung und Verfeinerung bildgebender Verfahren und der breiten Verfügbarkeit derartiger Methoden in der klinisch-psychiatrischen Forschung sind in den letzten Jahren zahlreiche Studien durchgeführt worden, bei denen strukturelle Veränderungen distinkter neuroanatomischer Regionen bei Patienten mit affektiven Erkrankungen nachgewiesen werden konnten (Drevets 2000; Genze et al. 2005). Dank hochauflösender Magnetresonanztomographie (MRT, auch: Kernspintomographie) – ein Verfahren mit der Möglichkeit der dreidimensionalen Rekonstruktion – können mittlerweile auch kleinste neuroanatomische Areale mit hoher Präzision untersucht werden.

Zu jenen neuroanatomischen Regionen, in denen bei Patienten mit *major depression* **kernspintomographische Veränderungen** gezeigt werden konnten, gehören

- in erster Linie Teile des limbischen Systems, wie der Hippokampus und die Amygdala,
- ferner der Nucleus caudatus und das Putamen
- sowie insbesondere auch der präfrontale Kortex.

Allen diesen Strukturen ist gemeinsam, dass sie eng und in komplexen neuronalen Schaltkreisen und funktionellen Systemen miteinander verknüpft sind, in denen eine Verarbeitung emotionaler Prozesse erfolgt. Einige dieser kernspintomographischen Veränderungen sind unabhängig vom Vorliegen einer aktuellen depressiven Episode nachweisbar oder persistieren auch nach der Remission, wie beispielsweise im Bereich des orbitalen und medialen präfrontalen Kortex, wo auf morphologisch-zellulärer Ebene gleichfalls ein Korrelat dieser kernspintomographischen Befunde nachgewiesen werden konnte (Rajkowska 2000).

Weiterhin wurde mithilfe bildgebender Verfahren bei Patienten mit affektiven Störungen, und insbesondere in der Subgruppe der geriatrischen Depression, wiederholt über fokale subkortikale Veränderungen (*white matter lesions*) berichtet, wobei die funktionelle Bedeutung derartiger subkortikaler Veränderungen bislang unklar bleiben muss. In Zusammenhang mit der bei etwa 80% der depressiven Patienten beschriebenen neuroendokrinen Dysregulation im Sinne einer Überreaktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (**HPA-Achse**) wurde Ende der 1980-er Jahre eine Hypothese (*glucocorticoid cascade hypothesis*) formuliert, welche eine glucokortikoidinduzierte progrediente Zellschädigung und neuronalen Zellverlust im Hippokampus depressiver Patienten postulierte (Sapolsky et al. 1986). Mehrere MRT-Studien untersuchten eine mögliche Volumenveränderung des Hippokampus bei depressiven Patienten, wobei nach anfänglichen Berichten über eine depressionsassoziierte signifikante Volumenreduktion in der jüngeren Zeit auch Studien veröffentlicht wurden, die keine derartigen Veränderungen fanden (Vakili et al. 2000) bzw. zeigen konnten, dass glucokortikoidindu-

zierte Volumenveränderungen offensichtlich transienter Natur und reversibel sind (Starkman et al. 1999).

Die Anzahl neuroanatomisch-histopathologischer Post-mortem-Untersuchungen bei Patienten mit affektiven Störungen (dies bezieht sich hier ausschließlich auf Patienten mit primärer affektiver Störung und schließt jene mit einem offensichtlichen morphologisch-strukturellen Korrelat, wie beispielsweise neurodegenerativen Veränderungen, entzündlichen, neoplastischen oder ischämische Läsionen, aus) ist nach wie vor gering. Befunde aus bildgebenden Studien haben in den letzten Jahren die Durchführung weitergehender histopathologischer Untersuchungen stimuliert, indem sie dazu beitragen, interessante Regionen für eine weiterführende, detaillierte morphologische Analyse zu identifizieren (Harrison 2002). In den meisten morphologischen Studien wird eine explizite Trennung von Patienten mit unipolarer affektiver Störung und jenen mit einer bipolaren Erkrankung vorgenommen.

Hinsichtlich der bereits erwähnten *glucocorticoid cascade hypothesis* konnte in jüngsten neuropathologischen Post-mortem-Untersuchungen kein Hinweis für persistierende morphologische Veränderungen oder verstärkten neuronalen Zelltod in den Gehirnen depressiver und glucokortikoidbehandelter Patienten gefunden werden (Lucassen et al. 2001; Müller et al. 2001). Es ist demzufolge anzunehmen, dass die mittels bildgebenden Verfahren erfassten Veränderungen im Hippokampusvolumen eher auf steroidassoziierten transienten Fluktuationen im Wassergehalt des Gewebes denn auf persistierenden strukturellen Veränderungen beruhen, zumal gezeigt werden konnte, dass Änderungen im hippokampalen Volumen bei Patienten mit Morbus Cushing nach erfolgreicher Therapie des Hyperkortisolismus reversibel waren (Starkman et al. 1999).

Weitere neuroanatomische Befunde bei Patienten mit affektiver Störung sind Veränderungen der Zytoarchitektur im präfrontalen Kortex, und hier insbesondere eine Verringerung der Anzahl und Dichte glialer Zellen (Rajkowska 2000). Keine der beschriebenen strukturellen Veränderungen weist eine Korrelation zu antidepressiver Vorbehandlung oder stattgehabter Elektrokrampftherapie auf.

11.18 Neurochemie

Der folgende Überblick über die Befunde zu Veränderungen in verschiedenen Neurotransmittersystemen und die daraus abgeleiteten **Neurotransmitterhypothesen** bei affektiven Erkrankungen baut auf der Darstellung der neurobiologischen Grundlagen und grundlegenden Mechanismen ausgewählter Transmittersysteme in ▶ Kap. 9 auf.

11.18.1 Noradrenalin

Aufgrund der antidepressiven Wirksamkeit von Imipramin und MAO-Hemmern sowie der Beobachtung, dass das Antihypertensivum Reserpin, welches Katecholaminvesikel entspeichert, einen gegenteiligen, stimmungsverschlechternden Effekt hat, wurde 1965 die so genannte **Katecholaminmangelhypothese der Depression** formuliert (Schildkraut 1965): Diese postuliert ein funktionelles Defizit monoaminerger, und speziell katecholaminerger, neuronaler Systeme als neurobiologisches Korrelat affektiver Erkrankungen.

In einer Vielzahl von Studien an Patienten mit affektiven Störungen wurde in den folgenden Jahren versucht, die Katecholaminmangelhypothese durch Messung der Konzentrationen von Katecholaminen und deren Hauptmetaboliten 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) und Homovanillinsäure (HVS) in Liquor, Plasma und Urin zu überprüfen; dennoch bleibt die Datenlage bis zum heutigen Tage kontrovers. Unter anderem wurde versucht, die Konzentrationen von Noradrenalinmetaboliten als Prädiktor für das Ansprechen auf noradrenerg wirksame antidepressive Substanzen heranzuziehen (Schildkraut 1973).

Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang sind Studien, in denen die Bedingung einer verringerten Bioverfügbarkeit von Noradrenalin durch die Gabe von α-Methylparatyrosin (**AMPT**), einem Hemmer der Tyrosinhydroxylase, experimentell herbeigeführt wurde (Miller et al. 1996). In diesem Experiment wurde unbehandelten Patienten mit Depression AMPT verabreicht und im Plasma der Noradrenalinmetabolit MHPG gemessen. Zwar zeigte sich eine deutliche Verringerung der MHPG-Plasmakonzentrationen, jedoch nicht die erwartete Ver-

Box

Es gibt verschiedene Hinweise für strukturell-morphologische Veränderungen bei Patienten mit affektiven Störungen, sowohl auf makroskopischer als auch auf mikroskopischer Ebene. Es ist anzunehmen, dass derartige strukturelle Veränderungen in unmittelbarem Zusammenhang mit den zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozessen stehen. Strukturell-neuroanatomische Veränderungen können ferner zu einer Dysfunktion jener komplexen neuronalen Systeme führen, die – um nur einige depressionstypische Symptome zu nennen – für die Modulation von Affekt, Motivation, Antrieb und Schlaf-Wach-Rhythmus eine wesentliche Rolle spielen.

schlechterung der depressiven Symptomatik. Folgestudien konnten jedoch zeigen, dass die pharmakologisch induzierte Depletion von Katecholaminen (Noradrenalin und Dopamin) bei vollständig remittierten, unbehandelten Patienten, bei denen in der Vorgeschichte bereits depressive Episoden aufgetreten waren, zu einem Wiederauftreten der depressiven Symptomatik führte (Berman et al. 1999). Dementsprechend wurde postuliert, dass eine akute Verringerung der Bioverfügbarkeit von Katecholaminen zwar nicht hinreichend ist, um depressive Symptome auszulösen, dass aber bei Individuen mit einer erhöhten Suszeptibilität für affektive Erkrankungen durch die Depletion von Katecholaminen eine depressive Episode getriggert werden kann.

Weitere Befunde, die als Hinweise für eine gestörte noradrenerge Neurotransmission im Rahmen affektiver Erkrankungen gewertet wurden, sind der Nachweis einer erhöhten β-Adrenozeptordichte in kortikalen Neuronen sowie eine verringerte Anzahl pigmentierter katecholaminerger Neurone im Locus coeruleus bei Patienten, die an Suizid verstorben sind (Arango et al. 1990, 1996). Von einer anderen Arbeitsgruppe wurde eine verminderte Noradrenalintransporterdichte im Locus coeruleus von depressiven Patienten beschrieben, wobei diese Veränderung nicht mit einer vorangegangenen antidepressiven Therapie korrelierte (Klimek et al. 1997).

11.18.2 Serotonin

Während in den USA lange Jahre die Katecholaminmangelhypothese im Mittelpunkt der neurobiologischen Forschung über affektive Erkrankungen stand, wurde Ende der 1960-er Jahre in England die so genannte **Serotoninmangelhypothese der Depression** formuliert. Ausgangspunkt für diese Hypothese war die Beobachtung, dass die Konzentrationen des Serotoninhauptmetaboliten, 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Liquor depressiver Patienten vermindert waren (Coppen 1967). In zahlreichen Folgestudien ergaben sich letztlich jedoch keine konsistenten Befunde hinsichtlich der Liquor- und Plasmaserotoninkonzentrationen, sodass es – ähnlich wie beim Beispiel der noradrenergen Neurotransmission – keinen eindeutigen Hinweis für einen depressionsassoziierten Serotoninmangel unter Basalbedingungen gibt.

Die Konzentrationen von Serotonin im ZNS korrelieren eng mit den dort verfügbaren Tryptophankonzentrationen, da Serotonin selbst nicht die Blut-Hirn-Schranke passiert. Charney und Delgado führten einen **Tryptophan-Depletionstest** als experimentelle Provokation eines zentralen Serotoninmangels ein. Bei Gesunden führt eine entsprechende tryptophanfreie Diät lediglich zu einer leichten, vorübergehenden Verschlechterung der Stimmung.

Zahlreiche Studien an depressiven Patienten (Delgado 2000) zeigten u. a., dass es fast aussschließlich bei denjenigen Patienten, die unter der Therapie mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI, z. B. Fluoxetin oder Paroxetin) bzw. unter MAO-Hemmern remittiert waren, unter einer tryptophanfreien Diät zu einem Wiederauftreten der depressiven Symptomatik kam. Bei Patienten, die auf eine Therapie mit einem Noradrenalinwiederaufnahmehemmer angesprochen hatten, war das Risiko, durch eine Tryptophandepletion einen vorübergehenden Rückfall auszulösen, hingegen deutlich geringer. Mittels PET, einem Verfahren, das es erlaubt, den Glucosemetabolismus hirnarealspezifisch abzubilden, gelang der Nachweis, dass eine durch Tryptophandepletion provozierte depressive Symptomatik mit einer Abnahme des Glucosestoffwechels im dorsolateralen präfrontalen und orbitofrontalen Kortex und im Thalamus einhergeht. Dabei korrelierten die Veränderungen des Glucosemetabolismus mit dem Schweregrad der induzierten depressiven Sympomatik.

Andere Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen Dysfunktion des serotonergen Systems konzentrierten sich auf den **Serotonintransporter** (SERT): Interessanterweise ist die SERT-cDNA aus Thrombozyten identisch mit der aus humanem Gehirngewebe isolierten Form. In zahlreichen Studien wurde über eine reduzierte Bindungsaffinität des SERT für [^{3}H]-Imipramin in Thrombozyten depressiver Patienten berichtet (Ellis u. Salmond 1994). Während zunächst in Post-mortem-Studien eine verringerte Bindungskapazität des SERT im Gehirn von Suizidenten beschrieben wurde, konnte dies in Folgestudien nicht mehr bestätigt werden.

Sowohl präsynaptische als auch postsynaptische Serotoninrezeptoren waren Gegenstand der Untersuchung bei Patienten mit affektiven Erkrankungen. Mittlerweile sind mehr als ein Dutzend verschiedene **Serotoninrezeptorsubtypen** identifiziert und charakterisiert worden, von denen zwei Subtypen, 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}, in Zusammenhang mit depressiven Störungen über lange Jahre im Zentrum des Interesses standen. 5-HT_{2A}-Rezeptoren sind im ZNS auf der postsynaptischen Seite lokalisiert, jedoch auch außerhalb des Gehirns sowie in Thrombozyten nachweisbar. Ähnlich wie beim SERT wurde in zahlreichen Studien eine mögliche Veränderung der Bindung an den 5-HT_{2A}-Rezeptor in den Thrombozyten depressiver Patienten untersucht; in der Mehrzahl der Untersuchungen wurde über eine gesteigerte Anzahl von 5-HT_{2A}-Bindungsstellen in den Thrombozyten depressiver Patienten berichtet.

Der 5-HT_{1A}-Rezeptor fungiert als präsynaptischer Autorezeptor und moduliert hier die Freisetzung von Serotonin an der präsynaptischen Membran. Ein konzeptuell interessanter Ansatzpunkt in der Pharmakotherapie der Depression ist die gezielte Modulation präsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptoren, beispielsweise durch den 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten **Pindolol**. Während einige Studien über eine additive Wirkung von Pindolol zusätzlich zu

einer »klassischen« antidepressiven Pharmakotherapie berichteten, bleibt die Datenlage zur Wirksamkeit von 5-HT_{1A}-Rezeptormodulatoren letztlich dennoch kontrovers. In Untersuchungen an humanem Post-mortem-Gewebe von Patienten mit depressiver Störung fanden Lowther und Kollegen eine erhöhte Dichte für 5-HT_{1D}-Bindungsstellen im Globus pallidum, während sich für die 5-HT_{1E}-, 5-HT_{1F}- und 5-HT_2-Rezeptorsubtypen keine Unterschiede zu den Kontrollpersonen zeigten (Lowther et al. 1994, 1997).

Für ein serotonerges Defizit bei affektiven Störungen spricht ferner die präklinische Beobachtung, dass die Gabe von **Antidepressiva** bzw. die Anwendung anderer antidepressiv wirksamer Therapieverfahren, wie beispielsweise der **Elektrokrampftherapie**, zu einer Verstärkung der serotonergen Neurotransmission führt (Blier et al. 1990). Dabei ist dieser Effekt bei Antidepressiva mit unterschiedlichem Rezeptorprofil und Wirkungsmechanismus, so z. B. bei SSRI, aber auch bei trizyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern sowie bei der Elektrokrampftherapie zu beobachten.

11.18.3 Dopamin

Bis zu der 1975 erstmals beschriebenen Beobachtung, dass trizyklische Antidepressiva die Wiederaufnahme von Dopamin in vitro hemmen, wurde dem dopaminergen System in der Pathophysiologie der Depression keine nennenswerte Bedeutung beigemessen. Dabei legen zahlreiche präklinische Befunde, die eine grundlegende Rolle des dopaminergen Systems in der Modulation neuronaler Belohnungs- und Verstärkersysteme und der Beeinflussung motivationaler Aspekte des Verhaltens zeigen, nahe, dass eine Dysfunktion dopaminerger neuronaler Systeme für die Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Symptome pathophysiologisch durchaus relevant sein könnte (Brown u. Gershon 1993).

Einige klinische Studien berichten über eine verringerte Konzentration des Dopaminmetaboliten **Homovanillinsäure** (HVS) im Liquor depressiver Patienten. Weiterhin kann die Gabe von Substanzen, welche zu einer verringerten Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt führen (z. B. Tetrabenazin bzw. Dopaminrezeptorantagonisten), depressionstypische Symptome auslösen. Umgekehrt zeichnen sich Substanzen, welche die dopaminerge Neurotransmission verstärken (z. B. Bupropion), durch antidepressive Eigenschaften aus. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die chronische Gabe von Antidepressiva die Ligandenaffinität von D_2-Rezeptoren in Anteilen des limbischen Systems und des Vorderhirns erhöht, wohingegen sich im Striatum keine Effekte antidepressiver Behandlung auf das dopaminerge System zeigten. Wie interessanterweise sowohl tierexperimentell (Keck et al. 2002) als auch in einer klinischen Studie (Strafella et al. 2001) nachgewiesen werden konnte, führt die repetitive **transkranielle Magnetstimulation**, ein nichtpharmakologisches Therapieverfahren, das in klinischen Studien wiederholt eine antidepressive Wirkung gezeigt hat, zu einer verstärkten Aktivierung der dopaminergen Neurotransmission.

Eine besondere Rolle von Dopamin wird von Schatzberg und Kollegen im Zusammenhang mit der psychotischen Depression diskutiert, die postulierten, dass – im Gegensatz zu Patienten mit einer typischen, nichtwahnhaften depressiven Episode – bei jenen mit psychotischen Merkmalen eine erhöhte Aktivität dopaminerger Systeme vorliege (Schatzberg et al. 1985). Die Ursache dieser zum Auftreten psychotischer Phänomene führenden, verstärkten dopaminergen Neurotransmission sei, so vermuteten sie, die **erhöhte Aktivität des HPA-Systems.** Tatsächlich sind die depressionstypischen Veränderungen des HPA-Systems bei Patienten mit psychotischer Depression besonders ausgeprägter Natur. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Kortikoide die Synthese und Freisetzung von Dopamin verstärken (Piazza et al. 1996). Glucokortikoidrezeptorantagonisten bzw. Substanzen, die die Glucokortikoidsynthese hemmen, wurden deshalb von Schatzberg et al. als viel versprechender therapeutischer Ansatzpunkt in der Behandlung speziell der wahnhaften Depression propagiert; tatsächlich konnte in einer offenen Studie gezeigt werden, dass die Gabe des Glucokortikoidrezeptorantagonisten Mifepriston bei Patienten mit wahnhafter Depression antidepressive Effekte zeigt (Belanoff et al. 2002).

11.18.4 Acetylcholin

Das cholinerge System stellte über lange Jahre in erster Linie einen unerwünschten, primär für Nebenwirkungen wie trockener Mund und Akkomodationsstörungen verantwortlichen Angriffspunkt vieler Antidepressiva dar. Anfang der 1970-er Jahre wurde dann, basierend auf Studien mit verschiedenen **Cholinomimetika**, die Hypothese aufgestellt, bei Patienten mit Depression sei die Aktivität der zentralen cholinergen Neurotransmission relativ zur noradrenergen erhöht (Janowsky et al. 1972).

Hierbei sind polysomnographische Untersuchungen, die bei depressiven Patienten häufig charakteristische Veränderungen aufweisen, von besonderem Interesse. Bei Depressiven konnte eine verstärkte Induktion des vermutlich cholinerg vermittelten **REM-Schlafs** (REM: *rapid eye movement*) nach der Gabe des Cholinomimetikums Arecolin beobachtet werden – ein Befund, der von Berger und Kollegen bestätigt und um die Beobachtung erweitert werden konnte, dass die REM-Latenz bei depressiven Patienten durch die Gabe eines Cholinomimetikums verkürzt wird (Berger et al. 1989). Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem cholinergen System

und einer genetischen oder erworbenen Suszeptibilität für affektive Erkrankungen deutet folgendes Ergebnis hin: Gesunde Probanden, die aus Familien mit einer genetischen Belastung für depressive Erkrankungen stammten, wiesen eine ausgeprägtere Verkürzung der REM-Latenz nach Gabe von RS-86 auf als Vergleichsprobanden ohne familiäre Belastung mit affektiven Störungen (Schreiber et al. 1992).

11.18.5 GABA

γ-Aminobuttersäure (GABA) ist der am weitesten verbreitete inhibitorische Neurotransmitter im ZNS. Mit der zunehmenden Verwendung von **Antikonvulsiva** zur Phasenprophylaxe bei affektiven Störungen haben Untersuchungen über eine Dysregulation des GABAergen Systems bei affektiven Störungen wieder an Bedeutung gewonnen. Antikonvulsiva, wie beispielsweise Valproat, erhöhen die GABAerge Neurotransmission.

Bislang gab es nur wenige Studien, welche eine Veränderung der GABAergen Neurotransmission als möglichen kausalpathogenetischen Faktor bei der Entstehung und Aufrechterhaltung affektiver Erkrankungen postulierten (z. B. Petty 1994). Im Zusammenhang mit affektiven Störungen – und hier speziell mit Angsterkrankungen – ist die Modulation des $GABA_A$-Rezeptors, welcher gemeinsam mit der Benzodiazepinbindungsstelle den an einen Chloridionenkanal gekoppelten GABA-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex bildet, von Bedeutung. Durch die Entdeckung und Charakterisierung der Klasse der **Neurosteroide**, welche eine innerhalb des ZNS synthetisierte Gruppe von Steroiden umfasst, wurde die Aufmerksamkeit in den letzten Jahren auf den $GABA_A$-Rezeptor als einen möglichen pharmakologischen Ansatzpunkt neuer antidepressiver Therapiestrategien gelenkt (Rupprecht u. Holsboer 1999). Neurosteroide binden an den GABA-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex und führen zu seiner allosterischen Modulation. Sie zeichnen sich durch ähnliche elektrophysiologische und verhaltensbiologische Effekte aus wie Benzodiazepine oder deren Antagonisten. Seit einigen Jahren gibt es Hinweise dafür, dass bei Patienten mit Depression das Verhältnis der Neurosteroide 3α,5α-Tetrahydroprogesteron (THP) und 3β,5α-THP zueinander verändert ist und dass sich dieses Ungleichgewicht unter einer Pharmakotherapie mit Fluoxetin wieder normalisiert (Romeo et al. 1998).

11.18.6 Andere Neurotransmitter- und Rezeptorsysteme

Im Verlauf der letzten 30 Jahre waren eine Reihe von weiteren Neurotransmitter- und Rezeptorsystemen im Zusammenhang mit der Erforschung möglicher neurobiologischer Grundlagen affektiver Erkrankungen Gegenstand der Untersuchung. Aus der Vielzahl der Untersuchungen ist das **NMDA-Rezeptorsystem** zu erwähnen, von dem in präklinischen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass es ebenfalls ein Angriffspunkt antidepressiver Substanzen ist (Skolnick et al. 1996). Ferner lösen NMDA-Rezeptorantagonisten in Verhaltenstests ähnliche Veränderungen aus wie typische Antidepressiva. Die Rolle von **modulatorischen Neuropeptiden**, wie beispielsweise Kortikotropion-Releasing-Hormon (CRH) und Arginin-Vasopressin (AVP), in der Kausalpathogenese und Therapie affektiver Störungen wird in ► Kap. 9 gesondert behandelt.

11.19 Neuroendokrinologie

Auf eine enge Beziehung zwischen endokrinen und psychischen Funktionen weisen psychopathologische Auffälligkeiten bei Endokrinopathien – wie z. B. bei Morbus Cushing oder Hypothyreose – und hormonelle Regulationsstörungen bei einer Reihe von psychiatrischen Krankheitsbildern hin. Insbesondere im Bereich der Depression sind eine Fülle von Studien durchgeführt worden, deren Ergebnisse auf eine veränderte Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HHT-Achse), des somatotropen Systems und in erster Linie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) hinweisen (Holsboer 1995, 1999; Plotsky et al. 1995).

So zeigen depressive Patienten als Ausdruck einer **gesteigerten Aktivität der HPA-Achse**

- erhöhte Kortikotropin(ACTH)- und Kortisolspiegel,
- eine mangelnde Supprimierbarkeit der Aktivität der HPA-Achse nach Gabe von Dexamethason (DEX) sowie
- eine erhöhte ACTH- und Kortisolausschüttung nach Dexamethason-Vorbehandlung und anschließender Gabe von CRH (**DEX/CRH-Stimulationstest**).

Befunde erhöhter CRH-Konzentrationen im Liquor depressiver Patienten, einer verminderten Dichte von CRH-Rezeptoren im frontalen Kortex von Suizidopfern sowie einer erhöhten Expression von CRH im Hypothalamus verstorbener depressiver Patienten untermauern die Annahme, dass die Hyperaktivität der HPA-Achse auf eine vermehrte hypothalamische Sekretion von CRH zurückzuführen ist, wobei eine zusätzlich erhöhte Kosekretion von Vasopressin einen synergistischen Effekt ausübt. Als Ursache der gesteigerten Aktivität der HPA-Achse bietet sich ein **Funktionsdefizit der Kortikosteroidrezeptoren** an, die als Bestandteil des physiologischen negativen Rückkopplungsmechanismus die CRH- und Vasopressinsekretion modulieren. Eine Subsensitivität der Kortikosteroidrezeptoren würde demzufolge auf hypothala-

mischer Ebene zu einer vermehrten Expression und Sekretion von CRH und Vasopressin mit den beobachteten neuroendokrinen Auffälligkeiten in der Depression führen (Holsboer 2000).

CRH übt jedoch nicht nur die Funktion eines Stresshormons mit den entsprechenden endokrinen und autonomen Folgereaktionen auf, sondern hat sich tierexperimentell als ein Peptid mit verhaltensregulierenden Eigenschaften erwiesen (Steckler u. Holsboer 1999). So beeinflusst CRH mittels seiner jeweiligen Rezeptorsubtypen komplexe Funktionen wie Schlaf, Nahrungsaufnahme, Sexualität, Angsterleben und Motorik und somit Verhaltensweisen, die bei Störung charakteristische Einzelsymptome der depressiven Psychopathologie widerspiegeln.

Bei einem Teil der Patienten war trotz Remission der depressiven Symptomatik ein Persistieren der veränderten Regulation der HPA-Achse und, hiermit verbunden, eine erhöhte Rückfallgefährdung zu beobachten (Zobel et al. 2001; Ising et al. 2007). Da eine Gruppe von gesunden Erstgradangehörigen affektiv erkrankter Patienten in Funktionstests zur Erfassung der Aktivität der HPA-Achse ähnliche Ergebnisse aufwies wie bei depressiven Patienten, ist eine veränderte Regulation der HPA-Achse möglicherweise auch Ausdruck einer ererbten bzw. früh erworbenen Vulnerabilität für psychische Erkrankungen (Holsboer et al. 1995).

Im Gegensatz zu der Fülle von neuroendokrinologischen Untersuchungen bei depressiven Patienten stellt sich die derzeitige Datenlage bei manischen Patienten im Allgemeinen als äußerst spärlich dar. Eine mit dem DEX/CRH-Stimulationstest an manischen Patienten durchgeführte Studie zeigte, dass bei den akut erkrankten Patienten ebenfalls eine Dysregulation der HPA-Achse vorlag, die nach Remission eine Tendenz zur Normalisierung aufwies (Schmider et al. 1995).

Patienten mit einer klinisch relevanten Unter- oder Überfunktion der **Schilddrüse** weisen oft Störungen der Affektivität auf, und umgekehrt zeigen Patienten mit affektiven Erkrankungen vermehrt eine veränderte Aktivität der HHT-Achse (Baumgartner 1993). So konnte bei einem Teil der Patienten mit einer depressiven Störung eine reduzierte Thyreotropin(TSH)-Stimulation nach Gabe von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) nachgewiesen werden. Um sensitivere Ergebnisse zu gewinnen, wurde ein verfeinertes **TRH-TSH-Testverfahren** propagiert, dessen Messwert die Differenz zwischen dem nächtlichen und dem morgendlichen TRH-induzierten TSH-Anstieg ist.

Ein Erklärungsansatz für die bei depressiven Patienten beobachtete Auffälligkeit im TRH-TSH-Stimulationstest beruht auf der Annahme einer chronischen hypothalamischen Hypersekretion von TRH mit der Folge einer verminderten Ansprechbarkeit der hypophysären TSH-sezernierenden Zellen auf den TRH-Stimulus. Entsprechend der Annahme einer **zentralen TRH-Hypersekretion** konnten – wenn auch nicht unwidersprochen – bei depressiven Patienten erhöhte Liquorkonzentrationen von TRH nachgewiesen und als weiterer Ausdruck einer veränderten Aktivität der HHT-Achse das Ausbleiben bzw. eine Reduktion des nächtlichen, zirkadian bedingten Anstiegs von TSH beobachtet werden.

Eine reduzierte TRH-induzierte TSH-Sekretion erwies sich jedoch als nicht spezifisch für eine depressive Störung, sondern war auch bei Patienten mit anderweitigen psychiatrischen Störungen zu beobachten. Bei manischen Patienten wurde sowohl eine verminderte als auch eine gesteigerte TSH-Antwort auf TRH beobachtet, wobei für letzteres ursächlich auch ein behandlungsbedingter lithiuminduzierter hypothyreotischer Zustand diskutiert wurde.

Ein geringer Anteil der depressiven Patienten zeigte auch nach Remission ein abnormes TRH-TSH-Testergebnis, wobei unklar ist, ob es sich hierbei um eine bereits prämorbid bestehende Dysregulation im Sinne eines Vulnerabilitätsmarkers handelt oder lediglich um die Folgeerscheinung vorausgegangener Episoden.

Neben diesen Auffälligkeiten in der Regulation der HHT-Achse fanden sich bei affektiv erkrankten Patienten erhöhte Prävalenzraten einer meist klinisch symptomlos verlaufenden Autoimmunthyreoiditis mit Nachweis von Thyreoglobulin- bzw. mikrosomalen Antikörpern. Inwieweit es sich hierbei um einen möglichen Risikofaktor für das Auftreten einer affektiven Störung handelt, bedarf noch der Klärung.

Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH), Wachstumshormon (GH, *growth hormone*) und Somatostatin (SRIF, *somatotropin release inhibiting factor*) stellen die Hormone des **somatotropen Systems** dar, wobei das vom Hypothalamus sezernierte GHRH Synthese und Freisetzung von GH stimuliert, während Somatostatin inhibitorisch wirkt. Darüber hinaus wird die hypophysäre Sekretion von GH durch die klassischen Transmitter Noradrenalin, Dopamin und Serotonin moduliert.

In der Depression sind eine Reihe von Auffälligkeiten in der Regulation des somatotropen Systems beobachtet worden: die wesentlichen sind

- eine untertags erhöhte Sekretion von GH,
- eine verminderte GH-Freisetzung zu Beginn des Nachtschlafs,
- eine, möglicherweise nur bei Männern auftretende, verringerte GH-Ausschüttung nach Gabe des α_2-adrenergen Agonisten Clonidin, wobei dieses Phänomen auch bei manischen Patienten registriert wurde;
- darüber hinaus konnte als weiterer Hinweis für eine Dysregulation in diesem System eine verminderte Konzentration von Somatostatin im Liquor depressiver Patienten beobachtet werden.

Box

Die bei affektiv erkrankten Patienten vorgefundenen Auffälligkeiten in den einzelnen neuroendokrinen Systemen können jedoch nicht voneinander isoliert betrachtet werden. Aufgrund der engen funktionellen Verflechtungen zwischen den neuroendokrinen Achsen versteht es sich von selbst, dass die beobachteten hormonellen Störungsmuster die Pathophysiologie sich untereinander beeinflussender Systeme darstellen.

Literatur

APA (American Psychiatric Association) (1980) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edn) (DSM III). APA, Washington, DC

Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM et al (1990) Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT_2 and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. Arch Gen Psychiatry 47: 1038–1047

Arango V, Underwood MD, Mann JJ (1996) Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. Biol Psychiatry 39: 112–120

Barden N, Harvey M, Gagné B et al (2006) Analysis of single nucleotide polymorphisms in genes in the chromosome 12Q24.31 region points to P2RX7 as a susceptibility gene to bipolar affective disorder. Am J Med Genet 141B: 374–382

Baumgartner A (1993) Schilddrüsenhormone und depressive Erkrankungen – Kritische Übersicht und Perspektiven. Nervenarzt 64: 1–10

Belanoff JK, Rothschild AJ, Cassidy F, De Battista C, Baulieu EE, Schold C, Schatzberg AF (2002) An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. Biol Psychiatry 52: 386–392

Berger M, Riemann D, Höchli D, Spiegel R (1989) The cholinergic rapid eye movement sleep induction test with RS-86. Arch Gen Psychiatry 46: 421–428

Berman RM, Narasimhan M, Miller M (1999) Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion. Arch Gen Psychiatry 56: 395–403

Bland RC (1997) Epidemiology of affective disorders: a review. Can J Psychiatry 42: 367–377

Blier P, de Montigny C, Chaput Y (1990) A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. J Clin Psychiatry 5: 14–20

Brown AS, Gershon S (1993) Dopamine and depression. J Neural Transm 91

Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. Br J Psychiatry 113: 1237–1264

Delgado PL (2000) Depression: the case for a monoamine deficiency. J Clin Psychiatry 61(Suppl): 7–11

Drevets WC (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. Biol Psychiatry 48: 813–829

Ellis PM, Salmond C (1994) Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. Biol Psychiatry 36: 292–299

Genze E, Vermetten E, Brenner JD (2005) MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. Mol Psychiatry 10: 160–184

Harrison PJ (2002) The neuropathology of primary mood disorder. Brain 125: 1428–1449

Holsboer F (1995) Neuroendocrinology of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) Psychopharmacology: the fourth generation of progress. Raven Press, New York, pp 957–969

Holsboer F (1999) Clinical neuroendocrinology. In: Charney DS, Nestler EJ (eds) Neurobiology of mental illness, 2nd edn. Oxford University Press, New York, pp 149–161

Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology 23: 477–501

Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg J-C (1995) Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. Neuroendocrinology 62: 340–347

Ising M, Horstmann S, Kloiber S et al (2007) Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression – a potential biomarker? Biol Psychiatry 62(1): 47–54

Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. Lancet 2: 632–635

Johansson C, Jansson M, Linnér L et al (2001) Genetics of affective disorders. Eur Neuropsychopharmacol 11: 385–394

Keck ME, Erhard A, Müller MB, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I (2002) Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and neostriatal system. Neuropharmacology 43: 101–109

Klimek V, Stockmeier C, Overholser J, Meltzer HY, Kalka S, Dilley G, Ordway GA (1997) Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. J Neurosci 17: 8451–8458

Levinson DF (2006) The genetics of depression: a review. Biol Psychiatry 60: 84–92

Lowther S, de Paermetier F, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW (1994) Brain 5-HT_2 receptor in suicide victims: violence of death, depression and effects of antidepressant treatment. Brain Res 642: 281–289

Lowther S, Katona CLE, Crompton MR, Horton RW (1997) 5-HT_{1D} and 5-$HT_{1E/1F}$ binding sites in depressed suicides: increased 5-HT_{1D} binding in globus pallidus but not cortex. Mol Psychiatry 2: 314–321

Lucae S, Salyakina D, Barden N et al (2006) P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder. Hum Mol Genet 15: 2438–2445

Lucassen PJ, Müller MB, Holsboer F et al (2001) Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. Am J Pathol 158: 453–468

Maier W, Schwab S, Rietschel M (2000) Epidemiologie affektiver Störungen. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg) Psychiatrie der Gegenwart 5, Schizophrene und affektive Störungen, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 373–407

Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Heninger GR, Charney DS (1996) Effects of α-methyl-*para*-tyrosine (AMPT) in drug-free depressed patients. Neuropsychopharmacology 14: 151–157

Müller MB, Lucassen PJ, Hoogendijk WGJ, Holsboer F, Swaab DF (2001) Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. Eur J Neurosci 14: 1603–1612

Oswald P, Souery D, Mendlewicz J (2004) Molecular genetics of affective disorders. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 28: 865–877

Petty F (1994) Plasma concentrations of GABA and mood disorders: a blood test for manic depressive disease? Clin Chem 40: 296–302

Piazza PV, Barrot M, Rouge-Pont F et al (1996) Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. Proc Natl Acad Sci USA 93: 15445–15450

Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff ChB (1995) Neuropeptide alterations in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) Psychopharmacology: the fourth generation of progress. Raven Press, New York, pp 971–981
Rajkowska G (2000) Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. Biol Psychiatry 48: 766–777
Romeo E, Ströhle A, Spalletta G et al (1998) Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. Am J Psychiatry 155: 910–913
Rupprecht R, Holsboer F (1999) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. Trends Neurosci 22: 410–416
Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1986) The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid casade hypothesis. Endocrine Rev 7: 284–301
Schatzberg AF, Rothschild AJ, Langlais PJ, Bird ED, Cole JO (1985) A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. J Psychiatr Res 19: 57–64
Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry 122: 509–522
Schildkraut JJ (1973) Norepinephrine metabolites as biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting response to treatment. Am J Psychiatry 130: 695–699
Schmider J, Lammers C-H, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJ (1995) Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I. Biol Psychiatry 38: 797–802
Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg J-C (1992) Cholinergic REM sleep induction test in subjects at high risk for psychiatric disorders. Biol Psychiatry 32: 237–243
Schumacher J, Cichon S, Rietschel M, Nöthen MM, Propping P (2002) Genetik bipolar affektiver Störungen. Nervenarzt 73: 581–594
Skolnick P, Layer RT, Nowak G, Paul IA, Trullas R (1996) Adaptation of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. Pharmacopsychiatry 29: 23–26
Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Berent S, Schork MA, Schteingart DE (1999) Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. Biol Psychiatry 46: 1595–1602
Steckler T, Holsboer F (1999) Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. Biol Psychiatry 46: 1480–1508
Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A (2001) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. J Neurosci, 21: RC 157 (151–154)
Üstün TB, Sartorius N (1995) Mental illness in general health care: an international study. Wiley, Chichester
Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2000) Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 47: 1087–1090
Weissmann MM, Bland RC, Canino GJ et al (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA 276: 293–299
WHO (The World Health Organization) (1991) Tenth Revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and Behavioural Disorders (including disorders of psychological development) Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. 1st edn. Clausen & Bosse, Leck
Wittchen H-U (2000) Epidemiologie affektiver Störungen. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg) Psychiatrie der Gegenwart 5, Schizophrene und affektive Störungen (4. Aufl). Springer, Berlin Heidelberg New York, S 357–372
Wittchen H-U, Essau CA, von Zerssen D, Krieg J-C, Zaudig M (1992) Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich follow-up study. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci 241: 247–258
Wittchen H-U, Knäuper B, Kessler RC (1994) Lifetime risk of depression. Br J Psychiatry 165(26): 16–22
Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M (2001) Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression: a prospective study. J Psychiatr Res 35: 83–94

Angststörungen

Klaus Wiedemann, Andreas Ströhle
und Michael Kellner

Angst ist eine der wichtigsten unter Normalbedingungen und regelmäßig auftretenden Emotionen, die in allen menschlichen Kulturen und Gesellschaften beobachtet werden kann und verbunden ist mit einem spezifischen Reaktionsmuster auch in allen höheren Tierspezies (Ekman 1982). Angst kann einerseits von **Furcht** und andererseits von **Stressreaktionen** abgegrenzt werden (Marcin u. Nemeroff 2003). Die **Angsterkrankungen** umfassen eine heterogene Gruppe von Störungen. Derzeit werden die Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie, spezifische Phobien, die soziale Phobie, die generalisierte Angststörung (GAS), die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und in der angloamerikanischen Klassifikation auch die Zwangsstörungen zu den Angststörungen gerechnet (DSM IV-TR 2000; ICD 10 2000).

Angst und Angstreaktionen entspringen sehr unterschiedlichen Ursachen, wobei zu den wichtigsten Einflussfaktoren derzeit
- genetische Faktoren,
- Sozialisationsfaktoren und
- Stressoren

gerechnet werden. Günstigerweise ermöglichen sie die Adaptation des Individuums, andererseits können sie auch in pathologischen Veränderungen resultieren.

11

11.20 Angst und Angststörungen

11.20.1 Differenzierung von Angst, Furcht und Stress

Angst

Neben Hunger, Aggression/Schmerz, Trauer und Freude ist die **Emotion Angst** eine von fünf wichtigen, normalerweise regelhaft auftretenden Emotionen, die bei allen Menschen sowie bei allen höheren Tieren in unterschiedlicher Ausprägung beobachtet werden kann. Diese Emotionen lassen sich nicht nur durch subjektiven Rapport und Verhaltensänderungen, sondern auch durch videometrische (Ekman 1982) und elektrophysiologische Methoden wie z. B. EEG-Spektralanalyse (Machleidt et al. 1993) und insbesondere faziales Elektromyogramm (Wolf et al. 2005) nachweisen und identifizieren. Während Darwin für den Ausdruck von panischer Angst die Mm. frontalis und corrugator und das Platysma verantwortlich machte, stellte Ekman (1982) die Hypothese auf, Angst als Gesichtsausdruck entstehe v. a. durch Aktivierung der Mm. frontalis und risorius.

Angst wird sowohl über affektive (d. h. Angst als Basisemotion) als auch über perzeptive (Wahrnehmung von körperlichen oder psychomotorischen Empfindungsveränderungen) und kognitive Komponenten (Beurteilung und Wahrnehmungsänderungen von auslösenden Stimuli) charakterisiert. Im Gegensatz zur Alltagsangst, die sich in jeder Lebenssituation ereignen kann, fordert Angst als psychopathologisch auffällige Veränderung spezifische diagnostische Kriterien.

Furcht

Furcht ist die Reaktion auf bedrohliche Stimuli und alltägliche Erfahrung (LeDoux 2003). Wenn Furcht in einem Missverhältnis zum Stimulus steht, entstehen spezifische Phobien, die zu der Gesamtheit der Angststörungen gehören. Eine Unterscheidung zwischen Furcht und Angst ist begründet
- auf das Vorhandensein bestimmter definierter Stimuli,
- auf eine realistische Einschätzung zwischen Gefährlichkeit und erlebter Furcht und
- auf das Potenzial, sich an diesen Stimulus zu gewöhnen.

Der in tierexperimentellen Studien gebrauchte Terminus *fear* wird v. a. bei Angstreaktionen, die über die Amygdala vermittelt werden, gebraucht (Rosen 2004) und ist nicht immer identisch mit Furcht oder Phobien (Larson et al. 2006). Spezifische **Phobien** werden als überdauernd, irrational und übersteigert definiert. Pathologische Bedrohung durch einen bestimmten Stimulus oder Situationen, mit dem unausweichlichen Zwang, der individuellen Lage zu entkommen, sind ebenfalls konstitutiver Bestandteil von Phobien inklusive der sozialen Phobie.

Stress

Stress wird ebenfalls regelhaft von allen lebenden Organismen realisiert und erfolgt in Antwort auf bestimmte physische, physiologische und psychologische Stimuli oder Veränderungen, die in der Regel die Kontinuität oder Homöostase der Lebensbedingungen eines Menschen oder Tieres beeinträchtigen (Lopez et al. 1999). In Bezug auf die psychologischen Aspekte von Stress stellen
- Vorhersagbarkeit,
- Kontrolle und
- Bewältigungsstrategien

wichtige Determinanten dar; umgekehrt sind diese auch bei Angst oder Furcht wichtige Komponenten des Reaktionsverhaltens. Daher spielen sowohl Angst wie auch Furcht eine wichtige Rolle als psychologische **Stressoren** mit allen physiologischen Konsequenzen. Die Unterscheidung zwischen Angst und Stressreaktion ist schwierig, da beide miteinander verbunden sind und sich auch untereinander intensiv wechselseitig beeinflussen.

Stress selbst kann in verschiedene physiologische Reaktionsmuster unterteilt werden, z. B.

- die exzitatorische Fight/flight- oder die inhibitorische Freeze-Reaktion, die von Cannon (1929) postuliert wurde, und
- das endokrine Stresskonzept, das von Selye (1946) eingeführt wurde.

Das Konzept von Cannon (1929) bezieht sich v. a. auf Reaktionen des autonomen Nervensystems, das von Selye (1946) v. a. auf die hypophysäre **Hormonhomöostase**.

In diesem Zusammenhang zeigen Untersuchungen, dass die zentralnervösen Strukturen unter **Stressbedingungen** auch die Gehirnareale umfassen, die mit der Wahrnehmung von Angst regelhaft in Verbindung stehen, nämlich Amygdala, Hippokampus und andere limbische Strukturen (▶ 11.22).

11.20.2 Angststörungen

Gemäß den diagnostischen Kriterien der ICD-10-Klassifikation (ICD-10 2000) und des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV-TR 2000) bildet die Gruppe der Angsterkrankungen eine heterogene Sammlung verschiedener psychiatrischer Störungen, die Angst, Vermeidungsverhalten und Verhaltenszwänge als ein Symptom gemeinsam enthalten. Jede dieser Störungen weist aber unterschiedliche Ätiologien und Verlaufsformen und auch unterschiedliche physiologische Charakteristika auf. Zurzeit bestehen Komorbiditäten dieser Störungen untereinander, wie bei Panikstörung und PTBS.

Panikstörung

Die Panikstörung ist durch wiederholte paroxysmal auftretende **Angstattacken** charakterisiert, die in ihrem Ausmaß durchaus die Angst bei akutem Herzinfarkt oder anderen schwerst lebensbedrohlichen Situationen übersteigen kann. Sie enthalten eine Vielzahl subjektiver körperlicher Missempfindungen und Alterationen wie Herzrasen, Luftnot, Erstickungsangst. Das Auftreten dieser Attacken ist entweder akzidentell unvorhersehbar oder inzidentell regelhaft in bestimmten Auslösesituationen, die zu einer Konditionierung führen (DSM IV-TR 2000). Bei Kopplung an situative Gegebenheiten resultiert ein Meidungsverhalten mit Entwicklung agoraphober Verhaltensweisen (Klein 1993). Die Lebenszeitprävalenz beträgt ca. 2–3%, einzelne Panikattacken werden von ca. 15% der Bevölkerung erlebt.

Phobien

Phobien lassen sich in drei Hauptgruppen einteilen:

Agoraphobie ist definiert als Furcht, in Situationen zu geraten, aus denen ein Entweichen oder Verlassen nicht sofort möglich ist (DSM IV-TR 2000). Die Agoraphobie kann bei Panikattacken auftreten, ist aber am häufigsten zwischen Panikattacken im Rahmen einer Panikstörung überdauernd präsent.

Soziale Phobien werden durch Befürchtungen charakterisiert, sich im Kontakt mit anderen Menschen inadäquat zu verhalten oder missgünstig beurteilt zu werden. Soziale Situationen sind durch ausgeprägte Angst, begleitet von körperlichen Alterationen, gekennzeichnet. Die antizipatorische Angst führt zu einem Meiden solcher Situationen. Diese Störung ist außerordentlich häufig mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 14%.

Einfache Phobien werden durch eine persistente Furcht mit antizipatorischer Angst vor einem definierten Objekt oder einer Situation charakterisiert.

Generalisierte Angststörung

Die GAS ist durch diffuse, unspezifische und übertriebene Befürchtungen gekennzeichnet, die schwierig zu kontrollieren sind. Die üblichen physiologischen Symptome umfassen Anspannung, Nervosität, Tachykardie, Schlafstörungen und andere körperliche Reaktionen (DSM IV-TR 2000). Sie führen in der Regel zu Rückzug, Reduktion der sozialen Kontakte und stellen eine erhebliche Einschränkung der täglichen Lebensroutinen dar. Auch diese Störung ist häufig, mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 7%.

Posttraumatische Belastungsstörung

Im Gegensatz zu den oben genannten Angststörungen enthält die PTBS **nicht** Angst als das führende Leitsymptom. Üblicherweise entsteht diese Störung als Folge einer **psychischen und/oder physischen Traumatisierung**, die in der Regel außerhalb des normalen Erfahrungshorizonts des Individuums liegt und auch lebensbedrohliche Aspekte enthält. Traumatisierungen können entweder als Einzelerfahrung des Individuums oder als Erfahrung in Gruppen erfolgen; sie können sowohl durch natürliche Katastrophen sowie Kriegsereignisse, Überfälle, Vergewaltigungen und Unfälle verursacht werden.

Die Störung ist üblicherweise durch ein **Wiedererleben** des traumatischen Ereignisses in verschiedenen Formen charakterisiert: durch sich aufdrängende Gedanken, durch Alptraumerlebnisse oder Nachhallerinnerungen (sog. Flashbacks), die mit dem massiven Wiedererleben und Wiederfühlen der traumatischen Ereignisse an ein dissoziatives Erleben gekoppelt sind (DSM IV-TR 2000). Alles, was an das Trauma erinnert, kann intensive psychologische und physiologische Belastungen darstellen. Dieses Wiedererleben kann durch das Erleben von Angst, aber auch durch körperliche Missempfindungen und Übererregbarkeit wie Tachykardie, Schwitzen, körperliche Anspannung u. a. gekennzeichnet sein.

Im Verlauf der Störung sind depressive Verstimmungen, Interessenverlust, emotionale Abstumpfung, das Gefühl, von Familie und dem früheren Leben isoliert zu sein,

häufig. Daneben können kognitive Störungen wie Konzentrationsprobleme, Auffassungsstörungen, peritraumatische Amnesie sowie Schlafstörungen und erhöhte Schreckhaftigkeit auftreten. **Nachhallerinnerungen, emotionale Abstumpfung** und **Übererregbarkeit** gelten als typisch. Interessanterweise sind die klassischen Stressreaktionen uneinheitlich verändert: Einerseits lassen sich erhöhte sympathotone Reaktionen nachweisen, andererseits ist die endokrine Stressreaktion mit gesteigerter Kortisolsekretion in einem Teil der betroffenen Patienten fehlend oder sogar reduziert, was im Gegensatz steht zum typischen neuroendokrinen Reaktionsmuster, z. B. bei der Depression (Kellner u. Yehuda 1999). Die Ursache für dieses divergente Reaktionsmuster ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt.

Zwangsstörung

Wie die PTBS enthält auch diese psychiatrische Störung **nicht** Angst als führendes Leitsymptom: Kernsymptom der Erkrankung sind wiederholte **Zwangsgedanken, -handlungen und -befürchtungen**, die so ausgeprägt und drängend sind, dass sie eine erhebliche Belastung für das Individuum darstellen und zu massiven Beeinträchtigungen der täglichen Lebensbewältigung führen.

Zwänge sind herausragende und unausweichliche Gedanken über eine Situation, eine Person, ein Objekt oder eine Handlung und werden üblicherweise durch wiederholte Handlungsfolgen begleitet. Alle Verhaltensmanifestationen sind in der Regel **stereotyp** und treten z. T. in exzessiven Wiederholungen auf. Die Handlungen selbst stellen eine Folge des Konflikts dar zwischen den zwanghaften Gedanken und Impulsen und dem gleichzeitigen Versuch, diesem Verhalten zu widerstehen. Der Patient selbst realisiert die Irrationalität seines Verhaltens, leidet aber unter erheblicher innerer ängstlicher Spannung und konsekutiven Befürchtungen, die erst durch zwanghafte Handlungen wieder reduziert werden können (DSM IV-TR 2000).

11.21 Entstehungsbedingungen von Angst beim Menschen

Angst entsteht normalerweise aus sehr komplexen Ursprüngen und Interaktionen von genetischen, biologisch-funktionalen, sozialen und psychologischen Ereignissen und Einflussfaktoren. Zu den wichtigsten Faktoren gehören

- die genetischen Faktoren (Hettema et al. 2001),
- die entwicklungsbedingten Einflüsse in der Ontogenese des Individuums (De Loof et al. 1989) und
- akute Stressoren physischer wie psychischer Natur, die ein Individuum beeinflussen und zu einer Reihe von Bewältigungen bzw. Adaptationsschritten bringen (Lteif u. Mavissakalian 1995).

11.21.1 Genetische und biologische Faktoren

Trotz eines großen und intensiven Wandels der diagnostischen Kriterien sowie der Krankheitsbezeichnungen für die verschiedenen Angsterkrankungen über die vergangenen Jahrzehnte hinweg kann angenommen werden, dass – gleichsam wie die affektiven Erkrankungen – auch die Angststörungen einen genetischen Hintergrund haben (Arnold et al. 2004). Unter den Angsterkrankungen wurde die Genetik am intensivsten für die Panikstörung und die GAS untersucht. Angsterkrankungen sind häufig auftretende Störungen mit einer Lebenszeitprävalenz zwischen 1% und 25% (Hettema et al. 2001). Aus methodischer Betrachtungsweise sind bei der genetischen Epidemiologie Familienstudien und Zwillingsstudien zu unterscheiden.

Bezüglich der **Panikstörung** konnte gezeigt werden, dass Erstgradverwandte ein erhöhtes Risiko für die gleiche Störung aufweisen (mit einer Odds-Ratio von 5,0), was ein deutliches familiäres Risiko beinhaltet. Auch Zwillingsstudien zeigen eine heriditäre Komponente, da mehrere Untersuchungen erhöhte Konkordanzraten für Panikstörungen in monozygoten gegenüber dizygoten Zwillingen gezeigt haben, ohne dass ein Geschlechtseffekt auffällig wurde (Hettema et al. 2001).

Auch für die **GAS** konnte eine deutliche und signifikante Assoziation bei Erstgradverwandten festgestellt werden (mit einer Odds-Ratio von 6,1), was für einen hohen Zusammenhang spricht. Zwillingsstudien zeigten, dass sich 31% des Risikos für eine GAS auf die genetische Varianz zurückführen lassen.

Basierend auf Familien- und Zwillingsstudien zeigte sich auch für die **Phobien** ein erhöhtes familiäres Risiko.

Box

Es ergibt sich für Panikstörung, GAS und Phobien ein erhöhtes familiäres und genetisch basiertes Risiko mit einer Disposition von ca. 30–40% (Hettema et al. 2001). Auch für die PTBS zeigen sich familiäre Belastungsfaktoren wie Depression oder antisoziales Verhalten in der Elterngeneration. Zwillingsstudien weisen auf einen Zusammenhang von depressiven Erkrankungen sowie Panikstörung als Risikofaktor für die Ausbildung einer PTBS hin (Koenen et al. 2002).

Komplexe Phänotypen wie die Gruppe der Angststörungen haben eine **polygenetische Basis**, wobei eine Vielzahl von kleinen Geneffekten über sehr variable und interaktive Mechanismen der Suszeptibilität zur Ausbildung der Störung beitragen können. Die genetischen Untersuchungsansätze umfassen hierbei Linkage-Studien und Assoziationsstudien. **Linkage-Studien** sind auf eine größere Zahl affizierter Familienmitglieder angewiesen, was z. B. bei der Heterogenität der Angststörungen problema-

tisch ist und z. B. im Fall der PTBS notwendigerweise auch das Erleben eines Traumas einschließen müsste, wodurch die Differenzierung von gesunden Familienmitgliedern erschwert wird (Segman u. Shalev 2003). Ein anderer Weg sind **Assoziationsstudien**, die zu einer Identifikation von Genen führen, die ein erhöhtes Risiko für Angsterkrankungen mit sich bringen. Hierbei werden Allele und Häufigkeiten von Genotypen verglichen. Insbesondere bei der PTBS ist aufgrund der Lebenszeitprävalenz von ca. 10% und einer variablen Inzidenz je nach Trauma zwischen 2% und 50% unklar, welche Menschen in der Normalbevölkerung eine genetisch erhöhte Vulnerabilität für PTBS haben (Segman u. Shalev 2003).

11.21.2 Entwicklungsbedingte Einflüsse

Während es zu physischen Einflüssen Hinweise auf Reifungsstörungen und mögliche psychotrope Folgen gibt, ist der Einfluss von Stressoren in der pränatalen Entwicklung auf die Ausbildung psychiatrischer Störungen in deren Folge nur bezüglich organischer Faktoren wie Rauchen oder Alkoholkonsum erforscht, z. B. bei der Entwicklung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Neben den bereits genannten Faktoren Genetik und pränatale Stressoren spielen Einflussfaktoren wie psychische Traumata (*adverse events*) für die Entwicklungsbiologie eine sehr wichtige Rolle. Der starke Einfluss von Erlebnissen in Kindheit und Adoleszenz auf die Entwicklung von affektiven Erkrankungen und Angsterkrankungen wird durch verschiedene Studien untermauert. Es ist daher anzunehmen, dass auch unabhängig von einer genetischen Disposition frühe Traumatisierungen eine erhöhte Vulnerabilität zur Folge haben, die für das Individuum lebenslang das Risiko signifikant erhöht, an einer Angst- oder Affektstörung zu erkranken.

Das frühe Milieu oder traumatisierende Ereignisse spielen vermutlich eine wichtige Rolle in der Ausbildung von Angsterkrankungen in der Adoleszenz. Bestimmte Erziehungsstile, Faktoren wie Unterstützung durch Eltern oder Persönlichkeitsstrukturen werden mit dem Auftreten von Angsterkrankungen in Zusammenhang gebracht. Kinder, die z. B. in ihrer Entwicklung wiederholt körperliche Gewalt erlitten haben, sind einem erhöhten Lebenszeitrisiko ausgesetzt, eine Angsterkrankung oder andere affektive Erkrankung zu entwickeln (Heim u. Nemeroff 1999).

11.21.3 Einfluss akuter Lebensereignisse

Im Zusammenhang mit umwelt- und entwicklungsbedingten Einflüssen sind Traumatisierungen im Lebensverlauf von besonderem Interesse, insbesondere wenn sie außerhalb der üblichen Erlebniswelt des Individuums stattfinden. Eine Traumatisierung kann zu einer erhöhten Ängstlichkeit nach dem Ereignis führen (akute Belastungsreaktion), sie kann aber auch Langzeitveränderungen wie die PTBS induzieren, die u. U. erst mit weiteren Traumatisierungen manifest werden. Beispielsweise führt frühkindlicher Missbrauch zu einem erhöhten individuellen Risiko, unter einem extremen Stressor im Erwachsenenalter eine PTBS zu entwickeln. Aber auch andere Faktoren, wie z. B. Trennungserlebnisse, wurden mit der Entwicklung von Angststörungen in Zusammenhang gebracht (Heim u. Nemeroff 1999).

11.22 Neuronale Grundlagen von Angst

Die zunehmend besseren Differenzierungsmöglichkeiten der anatomischen Strukturen haben zu einem immer detaillierter werdenden Konzept der Neurobiologie der Gehirnstrukturen geführt, die an der Ausprägung von Angst und speziell von Angstattacken beteiligt sind.

11.22.1 Neuroanatomische Strukturen

Obwohl **Angst/Furcht** eine der am besten untersuchten Emotionen in Bezug auf Gehirnstrukturen ist, ist der direkte Vergleich von Tiermodellen der Furcht mit dem Spektrum von Angsterkrankungen des Menschen nur begrenzt möglich. Besonders die Panikstörung scheint über ähnliche Strukturen wie die konditionierte Furcht im Tier mediiert und exprimiert zu werden (LeDoux 2003; Charney 2003). Diese Befunde unterstützen die Theorie, dass Panikattacken aus Kernen im Hirnstammgebiet entstehen, die sowohl die serotonin- wie die noradrenalinvermittelte Neurotransmission sowie auch basale Funktionen des Gesamtorganismus wie Kreislaufsteuerung, Atmung und Säure-Basen-Haushalt kontrollieren. Weiterhin wurde postuliert, dass antizipatorische Angst durch Kindling-Reaktionen von bestimmten limbischen Arealen und phobisches Meidungsverhalten durch Aktivierung des präfrontalen Kortex vermittelt wird.

Rolle der Amygdala

Sensorische Einflüsse für konditionierte Stimuli werden durch die Verbindung des anterioren Thalamus zu den lateralen und den zentralen Amygdalakernen weitergeleitet. Während einfache bedrohliche Erfahrungen via Thalamus zur Amygdala weitergeleitet werden, sind bei komplexen Zusammenhängen von Lebenserfahrung und Bedrohungssituation Projektionen von Assoziationskortizes und mesotemporalen kortikalen Strukturen zur Amygdala involviert (LeDoux 2003; Charney 2003).

Auch emotionale Reaktionen auf Umweltreize werden durch die Amygdala vermittelt. Die Plastizität innerhalb der Amygdala, die für konditionierte Reaktionen verantwortlich gemacht wird, beinhaltet assoziative Lernprozesse ähnlich wie bei der Langzeitpotenzierung (*long-term potentiation*). Auch der Abruf emotionaler und alarmierender Erfahrungen erfolgt über die Amygdala. Andere, insbesondere bei Phobien und PTBS involvierte Strukturen liegen im anterioren Temporalkortex. Daneben ist aber auch der mediale Präfrontalkortex bei Angst und Furcht des Menschen aktiviert, mit reziproken Projektionen bei Dämpfung von Furchtreaktionen: Das anteriore Zingulum ist verbunden mit der Amygdala, dem Nucleus accumbens, den Raphekernen, dem Locus coeruleus und dem periaquäduktalen Grau.

Die **Amygdala als zentrale Verarbeitungsstruktur** koordiniert sowohl physiologische wie psychologische Verhaltensantworten auf angstbesetzte Stimuli. Efferenzen dieses Kerngebiets haben wiederum verschiedene Zielgebiete, wie z. B.
- den parabrachialen Nukleus, der einen Anstieg der Respirationsrate zur Folge hat,
- den lateralen Nukleus des Hypothalamus, welcher das sympathische Nervensystem aktiviert, und
- den Locus coeruleus, dessen Stimulierung zu einer erhöhten Freisetzung von Noradrenalin mit den weiteren Folgen eines erhöhten Blutdrucks und und erhöhter Herzfrequenz führt, sowie
- den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, der einen Anstieg der Aktivität des endokrinen Stresshormonssystems mit einer erhöhten Freisetzung von Kortikosteroiden verursacht.

Wie von Le Doux (2003) dargestellt wurde, besteht eine eindrückliche Überlappung zwischen den physiologischen Effekten der Hirnstammaktivierung durch zentrale Kerne der Amygdala im Tier mit den physiologischen Effekten, die beim Menschen während des Erlebens von Panikattacken beobachtbar sind. Neben den genannten Verbindungen gibt es wechselseitige Interaktionen zwischen der Amygdala und dem Thalamus, dem präfrontalen und dem somatosensorischen Kortex.

Eine Beeinträchtigung der weiteren kortikalen Bearbeitung von Stimuluswahrnehmungen könnte auch eine Fehldeutung afferenter Perzeptionen nach sich ziehen, die wiederum zu einer Aktivierung der o. g. limbischen Strukturen führt. Auf der Grundlage dieser komplexen Interaktionen mit dem autonomen und dem neuroendokrinen Regulationssystem führen Panikattacken daher zu teilweise widersprüchlichen physiologischen Reaktionen, die nicht gleichsinnig mit den Verhaltensantworten erfolgen: Die Panikstörung geht zwar mit einer basalen Aktivierung des Sympathikus einher (Seier et al. 1997), nicht aber mit einer regelhaften Aktivierung des Stresshormonsystems und des autonomen Nervensystems (Kellner u. Wiedemann 1998).

Funktionelle Bildgebung

Neuroanatomisch lassen die verschiedenen Angststörungen auf der Basis der funktionellen Bildgebung für die einzelnen Störungsbilder distinkte Auffälligkeiten erkennen (Cannistraro u. Rauch 2003).

Grobstrukturell konnten bei der Panikstörung **Asymmetrien des rechten Temporallappens** gefunden werden. Bei der eigentlichen Kernsymptomatik der Panik, die auch experimentell durch verschiedene Stimuli ausgelöst werden kann (► 11.23), sind unter der Basalbedingung der antizipatorischen Angst Auffälligkeiten im Glucosestoffewechsel und des regionalen Blutflusses (rCBF) zu sehen. Auch CCK-4-Infusionen führen zu ähnlichen Befunden. Bei Panikattacken mittels Natriumlaktatinfusion (s. unten) kommt es zu rCBF-Anstiegen in der Inselregion, im Mittelhirn und im Zerebellum.

Strukturell konnten bei PTBS **Volumenminderungen im Hippokampus** entweder rechts- oder bilateral identifiziert werden (Liberzon u. Phan 2003). Mittels fMRI wurde in der Amygdala eine erhöhte Durchblutung unter Exposition mit traumatischen Stimuli im Vergleich zu Kontrollpersonen festgestellt (Rauch et al. 2003).

Bei Individuen mit Phobien konnten mittels fMRI raschere und stärkere Aktivierungen der Amygdala durch Stimuli gezeigt werden als bei nichtphobischen Personen (Larson et al. 2006).

11.22.2 Transmittersysteme

Wird die Vielzahl klinischer und präklinischer Studien zu den Transmittersystemen, die bei Angst und Angsterkrankungen involviert sind, zusammengefasst, so zeigt sich, dass die Monoamintransmitter
- Serotonin und Noradrenalin,
- das GABA-System,
- das Glutamatsystem sowie
- verschiedene Neuropeptide und Steroide

wichtige Beteiligte in der Regulation des angstassoziierten Verhaltens sind.

Serotonin

Im Tiermodell führt wiederholte Exposition gegenüber einer Vielzahl von Stressoren zu einer Aktivierung des Serotoninstoffwechsels, der sowohl anxiogene wie anxiolytische Bahnsysteme im **Frontalkortex** aktivieren könnte. Serotonininjektionen in die **Amygdala** stimulieren konditionierte Furcht, Injektionen in das **periaquäduktale Grau** hingegen dämpfen Furchtreaktionen.

Auch bei den Angsterkrankungen unterstützen verschiedene Befunde eine Beteiligung der serotonergen Neurotransmission in Angstreaktionen und -verhalten.

Allerdings ist auch hier die Datenlage nicht einheitlich: Die thrombozytäre Serotoninaufnahme ist nicht eindeutig verändert. Serotoninstimulationtests erbrachten ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse, auch indirekte Serotoninstimuli wie Fenfluramin konnten nicht zwischen Probanden und Patienten mit Panikstörung differenzieren.

Übereinstimmend wurde hingegen festgestellt, dass Serotoninneurone in den Raphekernen einen hemmenden Einfluss auf noradrenerge Neurone im Locus coeruleus haben. Zusätzlich wirken diese Neurone im periaquäduktalen Grau hemmend auf die hypothalamische Freisetzung von CRH (Kortikotropin-Releasing-Hormon).

Aus klinischer Sicht werden anxiolytische Effekte durch die Befunde mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) deutlich, z. B. bei der Behandlung der Panikstörung (Bell u. Nutt 1998). Die verschiedenen Serotoninrezeptoren vermitteln sehr unterschiedliche und z. T. entgegengesetzte Effekte auf Angst: Stimulation des 5-HT_{1A}-Rezeptors erzeugt eher anxiolytische Effekte z. B. bei der GAS, Stimulation des 5-$HT_{2A/2C}$-Rezeptors eher anxiogene Effekte. Bezüglich der basalen Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal fanden Lesch et al. (1996) molekulargenetisch eine Assoziation zur kurzen Form des Serotonintransporters. Dieser Befund erklärt nur einen Teil der genetischen Disposition, zusätzliche Variationen (in anderen Transmittersystemen) könnten aber genauer das individuelle Erkrankungsrisiko beschreiben (Vergne u. Nemeroff 2006).

Noradrenalin

Das zweite wichtige monoaminerge Transmittersystem mit Zusammenhang zur Angst betrifft die noradrenerge Transmission. Noradrenerge Neurone des Gehirns liegen zum Großteil im Locus coeruleus und in benachbarten Kernen im verlängerten Mark und der Brücke. Projektionsareale umfassen den präfrontalen Kortex, die Amygdala, den Hippokampus, den Hypothalamus und den Nucleus tractus solitarii. Umgekehrt wird der Locus coeruleus durch die Amygdala innerviert. Es kann daher angenommen werden, dass der **Locus coeruleus** eine Vielzahl externer sensorischer und viszeraler Afferenzen integriert und hierdurch eine große Zahl neuroanatomischer Strukturen beeinflusst, die mit Angst-, Furcht- und Stressreaktionen in Zusammenhang stehen (Valentino u. Aston-Jones 1995).

Das Erlernen von Furchtreaktionen erfolgt vermutlich über zentrale noradrenerge Stimulation von α_1- und β-Rezeptoren in der Amygdala. Chronische Stressexposition führt zu einer verstärkten Aktivierbarkeit des Locus coeruleus, die ähnlich wie im Tiermodell eine Sensitivierung bei Angsterkrankungen verursachen könnte. Die Panikstörung wurde mit einer erhöhten Empfindlichkeit der α_2-Rezeptoren in Zusammenhang gebracht. Klinisch konnte gezeigt werden, dass noradrenerge α_2-Rezeptorantagonisten wie Yohimbin dazu genutzt werden können, Panikattacken über eine erhöhte Verfügbarkeit von Noradrenalin zu provozieren. Im Gegensatz hierzu führt Clonidin, als Agonist am gleichen Rezeptor, zu anxiolytischen Effekten bei experimentell ausgelösten Panikattacken, z. B. mittels Laktatinfusion (Charney 2003).

Patienten mit PTBS und Panikstörung zeigen eine erhöhte Aktivität des peripheren noradrenergen Systems, was mit der hypothetisierten erhöhten noradrenergen Aktivität im ZNS einhergeht. Dies lässt sich durch periphere Marker z. B. des autonomen Nervensystems belegen.

GABA-System

Zentrale Benzodiazepin(BZD)-Rezeptoragonisten verstärken die Wirkungen von GABA, dem wichtigsten inhibitorischen Transmitter. Dass **zentrale BZD-Rezeptoren** auch in die Pathophysiologie von Angsterkrankungen involviert sind, zeigt sich auf der Basis der anxiolytischen Wirksamkeit von BZD-Agonisten wie auch des anxiogenen Potenzials von inversen BZD-Rezeptoragonisten oder möglicherweise auch von BZD-Rezeptorantagonisten (Nutt et al. 1990; Charney 2003).

Hierzu wurde die Hypothese aufgestellt, der $GABA_A$-BZD-Rezeptorkomplex sei bei Angststörungen alteriert und in seiner Empfindlichkeit verstellt und somit kausal für das veränderte Angstverhalten verantwortlich, was aber bislang nicht abgesichert ist: In einer Studie mit Panikpatienten erzeugte der Antagonist Flumazenil Panikattacken und erhöhte die antizipatorische Angst (Nutt et al. 1990). Beim Vergleich von Panikpatienten unter Panikstimulierung mittels Natriumlaktat und Flumazenil zeigten diese aber keine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Flumazenil (Strohle et al. 1998, 1999). BZD-Antagonisten wie β-Carboline erzeugen hingegen auch bei gesunden Probanden Angst.

In diesem Zusammenhang sind auch die Wirkungen von **Neurosteroiden** wie Allopregnenolon wichtig, welches eine anxiolytische Wirkung im Tiermodell hat (Ruprecht 2003; Eser et al. 2006). Bei Patienten mit Panikstörung sind die Konzentrationen GABA-agonistischer Neurosteroide erhöht und zeigen einen ausgeprägten Abfall der Plasmakonzentrationen bei experimentell induzierten Attacken. Möglicherweise stellen diese endogenen Steroidliganden inhibitorische Modulatoren der GABAergen Neurotransmission dar, die durch endogene oder exogene Stimuli rasch beeinflussbar sind und nach Hemmung ihrer Freisetzung zu einer pathologischen Reaktion im Sinne einer Panikattacke führen können.

Imaging-Studien an Patienten mit PTBS mittels SPECT, PET und fMRI zeigen übereinstimmend eine Reduktion von BZD-Bindungsstellen im orbitofrontalen Kortex und in der Insel, v. a. der rechten Gehirnhälfte (Liberzon u. Phan 2003). Möglicherweise ist auch dies Ausdruck einer verminderten inhibitorischen Kontrolle von Angst-Assoziations-Bahnen.

Das GABA-System interagiert zudem auch mit dem **CRH-System** und umgekehrt: ein CRH-1-Rezeptorantagonist milderte im Tierexperiment BZD-Entzugssymptome (Skelton et al. 2007).

Glutamatsystem

Glutamateffekte werden über zwei Rezeptorgruppen vermittelt: die ionotropen und metabotropen Rezeptoren (Meldrum 2000). Bei den metabotropen Rezeptoren ist auffällig, dass die als Autorezeptoren fungierenden mGluR-2- und -3-Rezeptoren v. a. in den Gehirnarealen zu finden sind, die bei Angst- und Stress aktiviert werden, d. h. Amygdala, Hippokampus, Locus coeruleus. Wie präklinische Studien zeigen, haben Agonisten an diesen Rezeptoren anxiolytische Wirkung. Interessanterweise konnten Kellner et al. (2005) zeigen, dass ein solcher Agonist auch hemmende Wirkung auf experimentell evozierte Panikattacken haben kann, wobei nur die Probanden anxiolytische Effekte aufwiesen, die auch mit einer Hemmung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HHN- oder HPA-System) respondierten. Dies deutet darauf hin, dass möglicherweise das Glutamatsystem über Neuropeptidsysteme wie das HPA-System in das Angstverhalten involviert ist.

Neuropeptide

Physischer wie emotionaler Stress kann das **endokrine Stresshormonsystem** aktivieren (Selye 1946; Bleuler 1954), was in einer Kaskade über CRH-Freisetzung, konsekutive ACTH- und β-Endorphinsekretion und in Folge auf der adrenergen Ebene zur Sekretion von Kortikosteroiden und insbesondere Kortisol führt. Hierbei können sich adaptative Veränderungen einstellen, v. a. wenn Stressoren sehr früh in bestimmten Entwicklungsphasen oder chronisch auftreten, die vermutlich lebenslang zu einer alterierten Regulation (Heim u. Nemeroff 1999) oder zustandabhängig, z. B. bei depressiven Episoden, zu einer transienten Funktionsänderung führen. Hierbei sind aber, abhängig von Erkrankung und Stimulus, sehr unterschiedliche endokrine Verhaltensmuster möglich.

Viele der Transmittersysteme, die in die Auslösung und Modulation von Angst/Furcht/Stress involviert sind, interagieren mit dem Schlüsselhormon der endokrinen Stressreaktion, dem Neuropeptid **CRH** (Aborelius et al. 1999, Arzt u. Holsboer 2006). Hierzu gehören das serotonerge, das noradrenerge und das glutamatarge System, aber auch die GABAerge Neurotransmission. Neurone, die CRH enthalten und/oder die korrespondierenden Rezeptoren tragen, konnten im gesamten Gehirn nachgewiesen werden. CRH wirkt neben seiner humoralen Steuerfunktion des Stresshormonsystems auch als Neurotransmitter im ZNS bei der Induktion und Modulation von Angst und Depression und erfüllt somit eine duale Rolle (Holsboer 1999, 2003).

CRH-Neurone konnten in der Amygdala, im Hypothalamus und im Locus coeruleus gefunden werden. Indirekte Hinweise für eine **CRH-Überfunktion** lassen sich aus endokrinen Funktiontests wie dem CRH- und dem Dexamethason-CRH-Test ableiten (Holsboer 2001). Hierbei ist das Reaktionsmuster z. B. bei der Panikstörung dem depressiver Patienten ähnlich. Unklar ist hingegen die Aktivität bei der PTBS: Neben Befunden einer Überempfindlichkeit des HPA-Systems mit einer erhöhten CRH-Sekretion innerhalb des ZNS und verminderter Kortisolsekretion sowie vermehrter Supprimierbarkeit durch Dexamethason gibt es Befunde, die keine Veränderung anzeigen oder vergleichbare Alterationen zur Depression (Kellner u. Yehuda 1999).

Die Aktivität des HPA-Systems wird durch verschiedene adaptive Antworten moduliert. Inwieweit die durch die Stresshormonachse freigesetzten Mineralo- und Glucokortikoide sowie der Prärezeptormetabolismus (Jahn et al. 2004) Effekte auf neuroaktive Steroide, andere Neuropeptide und die Monoaminsekretion und/oder Transmitterfreisetzung haben, ist aufgrund der Komplexität nur in einzelnen Mustern abzuleiten. Stress führt zu einer erhöhten CRH-Konzentration im Locus coeruleus, und CRH erhöht die Feuerrate der dortigen noradrenergen Neurone. Umgekehrt stimuliert Noradrenalin auch die Freisetzung von CRH. Gleichzeitig dämpft eine vermehrte Serotoninfreisetzung aus den Raphekernen die CRH-Neurone im Locus coeruleus. Da Serotoninwiederaufnahmehemmer auch in die inhibitorische Regulation noradrenerger Neurone des Locus coeruleus involviert sind und die hypothalamische Freisetzung von CRH reduzieren, kann angenommen werden, dass es zwischen der noradrenergen, serotonergen und CRH-regulierten Neurotransmission komplexe Interaktionen gibt, die die Antwort auf angstvolle Stimuli, Furcht und Stressreaktionen koordinieren und modulieren.

Im Zusammenhang mit CRH konnte eine Reihe von **funktionellen Synergisten** gefunden werden, wobei **Vasopressin** funktionell und regulatorisch eine hervorgehobene Stellung einnimmt (Holsboer 2003). Daneben gibt es eine Reihe weiterer funktioneller Synergisten wie Angiotensine, Endotheline, *C-type natriuretic peptide* (CNP) u. a., die die CRH-Wirkungen verstärken (Wiedemann et al. 2000), deren Rolle für das Emotionsverhalten innerhalb des ZNS aber noch nicht ausreichend geklärt ist.

Verschiedene Studien zeigten, dass Antagonisten am CRH-1-Rezeptor und Inhibitoren der Synthese und Freisetzung von CRH anxiolytische und antidepressive Wirksamkeit erzeugen. Auch Agonisten des CRH-2-Rezeptors werden mit angsthemmenden Wirkungen in Verbindung gebracht. Untersuchungen am Menschen sind aber bisher auf wenige offene Studien beschränkt (Holsboer 1999).

Funktionelle Antagonisten, wie die Peptide aus der Familie der natriuretischen Peptide (v. a. atriales natriu-

retisches Peptid, **ANP**), zeigten hingegen anxiolytische Effekte sowohl im Tierexperiment wie beim Menschen (Wiedemann et al. 2000, 2001). Zu den funktionellen Antagonisten von CRH gehören zwar eine Reihe von Peptiden wie Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), Galanin u. a. (Jessop 1999), allerdings ist bislang nur bei ANP eine übergreifende inhibitorische Wirkung auf allen Ebenen des HPA-Systems (Wiedemann et al. 2001) nachweisbar gewesen. Das System natriuretischer Peptide ist auch aufgrund seiner intrinsischen Modulationsfähigkeit des HPA-Systems durch CRH-Synergisten wie CNP und CRH-Antagonisten wie ANP (Wiedemann et al. 2000) von besonderem systemischem Interesse.

11.23 Angstmodelle beim Menschen

Angst ist nicht nur eine der wichtigen Emotionen während der Phylo- und Ontogenese, sondern experimentell durch unterschiedliche Methoden induzierbar und beobachtbar. Das Interesse an humanen Modellen von Angst wurde im Wesentlichen durch Befunde katalysiert, die zeigen, dass Angstattacken durch eine Vielzahl psychologischer, physiologischer und pharmakologischer Bedingungen und Agenzien induziert werden können.

11.23.1 Basale Ängstlichkeit und reaktive Angst

Bei der Untersuchung menschlicher Angst ist die Unterscheidung zwischen der basalen Ängstlichkeit (*trait anxiety*) und der induzierten, ausgelösten Angst (*state anxiety*) besonders wichtig.

Trait anxiety stellt ein relativ stabiles Charakteristikum in Verbindung mit der Persönlichkeit eines Individuums dar. Die wiederholte und gehäufte Erfahrung von Angst im Zusammenhang mit der allgemeinen Lebenssicht eines Individuums, ob also Lebensereignisse als unangenehm, bedrohlich oder gefährlich betrachet werden, werden allgemein als Marker der *trait anxiety* genutzt. Ursachen, Auslösung und Unterhaltung dieser *trait anxiety* sind mit den Faktoren genetische Disposition, frühkindliche Entwicklung oder Stressereignisse assoziiert.

State anxiety kann als ein vorübergehender, emotionaler Angstzustand definiert werden, der mit Gefühlen von Bedrohung, Nervosität und physiologischen Reaktionen wie erhöhter Herzfrequenz, schneller Atmung oder Schwitzen verbunden ist. Grundsätzlich erlebt jedes Individuum situationsbedingt Angst; es gibt aber zwischen verschiedenen Individuen große Unterschiede in der Häufigkeit, der Dauer und dem Schweregrad der erlebten Angst auf gleiche Stimuli.

11.23.2 Provokationsuntersuchungen beim Menschen

Das starke Interesse an der Untersuchung reaktionsabhängiger Angst und insbesondere an Angstattacken rührt von der Vielzahl der Untersuchungen her, bei denen Angst und Panikattacken **experimentell ausgelöst** wurden. Panikattacken sind, wie bereits ausgeführt, eine Besonderheit im Spektrum psychiatrischer Syndrome und können experimentell ausgelöst und unter Laborbedingungen beobachtet und untersucht werden. Panikattacken können durch die in Tab. 11.1 dargestellten Ansätze ausgelöst werden (Nutt u. Lawson 1992).

Tab. 11.1. Experimentelle Auslöser von Panikattacken

Panikogen	Anstieg der Herzfrequenz	Stimulation der Atmung	Stimulation des HPA-Systems	Stimulation des Sympathikus
Kognitive Auslöser	+	+	–	–
Metabotrope Substanzen				
L-Laktat	+	+	–	–
D-Laktat	+	+	–	–
Bicarbonat	–	+	–	–
CO_2	+/–	+	–	–
Rezeptorliganden				
Yohimbin	+	–	+	+
Fenfluramin	+	–	+	–
β-Carboline	+	–	+	+
Koffein	+	+	+	–
CCK-4	+	+	+	+

HPA Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System, *CCK-4* Cholezystokinintetrapeptid
+ Effekt, – kein Effekt oder unbekannt

Grundsätzlich lassen sich die verschiedenen Stimuli grob in **kognitive, metabotrope und direkte rezeptorvermittelte Auslöser** differenzieren. Natürlich auftretende, kognitive und metabotrop induzierte Panikattacken teilen eine Vielzahl von Gemeinsamkeiten: Einer der überraschendsten Befunde ist, dass trotz der extrem erlebten Angst eine einheitliche Reaktion des sympathischen Systems (Cannon 1929) sowie des endokrinen Stresssystems (Selye 1946) fehlt.

Diese Befunde führten zur Hypothese, das Individuum müsse neben den Stimulatoren der Auslösung von Panikattacken auch über Inhibitoren verfügen, die die verschiedenen bei Angstattacken beteiligten Transmitter- und Modulatorsysteme dämpfen können. Obwohl CRH vermutlich einen der wesentlichen Transmitter in der Vermittlung und Auslösung von Angst bei Mensch und Tier darstellt (Holsboer 2001), ist überraschend, dass bei natürlich auftretenden und metabotrop induzierten Panikattacken keine Aktivierung des nachgeordneten HPA-Systems zu beobachten ist (Kellner et al. 1995; Strohle et al. 1999). Im Gegensatz hierzu stimulieren Substanzen, die direkt auf die Monoamin- und bestimmte Neuropeptidrezeptoren wirken, wie z. B. Isoprenalin, Fenfluramin oder CCK-4, das HPA-System (Strohle et al. 2000; Wiedemann et al. 2001). Die Ursachen dieses scheinbar widersprüchlichen Reaktionsverhaltens sind bis heute noch nicht hinreichend geklärt.

11

Eine Erklärung dieser Beobachtung bei metabotrop und pharmakologisch induzierten Panikattacken ist, dass es zu einer Reduktion $GABA_A$-Rezeptor-modulierender neuroaktiver Steroide kommt (Strohle et al. 2002). In diesem Zusammenhang ist aber bemerkenswert, dass bislang nur sehr wenige Modulatoren überhaupt identifiziert wurden, die das stimulierte HPA-System bremsen und anxiogene Effekte hemmen bzw. aktiv beenden können. Einer dieser Hemmstoffe könnte **ANP** sein, welches im Herz gebildet wird, aber auch in den verschiedensten Hirnregionen in erheblichen Konzentrationen nachweisbar ist (Wiedemann et al. 2000). Es kann daher vermutet werden, dass bestimmte Peptide wie z. B. ANP so genannte **Terminierungssignale** für Angst und Angstattacken darstellen. Hierzu ist aber noch eine Vielzahl von Untersuchungen notwendig, die insbesondere die komplexen Rezeptorinteraktionen dieser Peptidfamilien näher beleuchten.

Literatur

Arborelius L, Owens MJ et al (1999) The role of corticotropin releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol 160(1): 1–12

Arnold PD, Zai G et al (2004) Genetics of anxiety disorders. Curr Psychiatry Rep 6(4): 243–254

Arzt E, Holsboer F (2006) CRF signaling: molecular specificity for drug targeting in the CNS. Trends Pharmacol Sci 27(10): 531–528

Bell CJ, Nutt DJ (1998) Serotonin and panic. Br J Psychiatry 172: 465–471

Bleuler M (1954) Endokrinologische Psychiatrie. Thieme, Stuttgart

Cannistraro PA, Rauch SL (2003) Neural circuitry of anxiety: evidence from structural and functional neuroimaging studies. Psychopharmacol Bull 37(4): 8–25

Cannon W (1929) Changes in pain, hunger, fear and rage: an account of recent research into the function of emotional excitement. Appleton-Century-Crofts, New York

Charney DS (2003) Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. Acta Psychiatr Scand Suppl (417): 38–50

De Loof C, Zandbergen J et al (1989) The role of life events in the onset of panic disorder. Behav Res Ther 27(4): 461–463

DSM-IV-TR (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. APA, Washington, DC

Ekman P (1982) Emotion in the human face. Cambridge University Press, Cambridge, UK

Eser D, Schule C et al (2006) Neuroactive steroids and affective disorders. Pharmacol Biochem Behav 84(4): 656–666

Heim C, Nemeroff CB (1999) The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. Biol Psychiatry 46(11): 1509–1522

Hettema JM, Neale MC et al (2001) A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. Am J Psychiatry 158(10): 1568–1578

Holsboer F (1999) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. J Psychiatr Res 33(3): 181–214

Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. J Affect Disord 62(1–2): 77–91

Holsboer F (2003) The role of peptides in treatment of psychiatric disorders. J Neural Transm Suppl (64): 17–34

ICD-10 (2000) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V, Klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, Bern

Jahn H, Schick M et al (2004) Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 61(12): 1235–1244

Jessop DS (1999) Review: Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. J Endocrinol 160(2): 169–180

Kellner M, Wiedemann K (1998) Nonresponse of adrenocorticotropic hormone in first-ever lactate-induced panic attacks in healthy volunteers. Arch Gen Psychiatry 55(1): 85–86

Kellner M, Yehuda R (1999) Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology? Psychoneuroendocrinology 24(5): 485–504

Kellner M, Herzog L et al (1995) Possible role of atrial natriuretic hormone in pituitary-adrenocortical unresponsiveness in lactate-induced panic. Am J Psychiatry 152(9): 1365–1367

Kellner M, Muhtz C et al (2005) Effects of a metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist (LY544344/LY354740) on panic anxiety induced by cholecystokinin tertapeptide in healthy humans: preliminary results. Psychopharmacology 179(1): 310–315

Klein DF (1993) False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 50(4): 306–317
Koenen KC, Harley R et al (2002) A twin registry study of familial and individual risk factors for trauma exposure and posttraumatic stress disorder. J Nerv Ment Dis 190(4): 209–218
Larson CL, Schaefer HS et al (2006) Fear is fast in phobic individuals: amygdala activation in response to fear relevant stimuli. Biol Psychiatry 60: 410–417
LeDoux J (2003) The emotional brain, fear, and the amygdala. Cell Mol Neurobiol 23(4–5): 727–738
Lesch KP, Bengel D et al (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 274(5292): 1527–1531
Liberzon I, Phan KL (2003) Brain-imaging studies of posttraumatic stress disorder. CNS Spectr 8(9): 641–650
Lopez JF, Akil H et al (1999) Neural circuits mediating stress. Biol Psychiatry 46(11): 1461–1471
Lteif GN, Mavissakalian MR (1995) Life events and panic disorder/agoraphobia. Compr Psychiatry 36(2): 118–122
Machleidt W, Debus S et al (1993) Die Identifikation von fünf Grundgefühlen durch spektrale EEG-Muster. Zuckschwerdtverlag, München
Marcin MS, Nemeroff CB (2003) The neurobiology of social anxiety disorder: the relevance of fear and anxiety. Acta Psychiatr Scand Suppl (417): 51–64
Meldrum BS (2000) Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. J Nutr 130(4S Suppl): 1007S–1015S
Nutt DJ, Lawson C (1992) Panic attacks. A neurochemical overview of models and mechanisms. Br J Psychiatry 160: 165–178
Nutt DJ, Glue P et al (1990) Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 47(10): 917–925
Rauch SL, Shin LM et al (2003) Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. Ann NY Acad Sci 985: 389–410
Rosen JB (2004) The neurobiology of conditioned and unconditioned fear, a neurobehavioral system analysis of the amgydala. Behav Cogn Neurosci 3(1): 23–41
Rupprecht R (2003) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. Psychoneuroendocrinology 28(2): 139–168
Segman RH, Shalev AY (2003) Genetics of posttraumatic stress disorder. CNS Spectr 8(9): 693–698
Seier FE, Kellner M et al (1997) Autonomic reactivity and hormonal secretion in lactate-induced panic attacks. Am J Physiol 272(6 Pt 2): H2630–638
Selye H (1946) The general adaption syndrome and the disease of adaptation. J Clin Endocrinol 6: 117
Skelton KH, Gutman DH et al (2007) The CRF receptor antagonist R121919 attenuates the neuroendocrine and behavioral effects of precipitated lorazepam withdrawal. Psychopharmacology (Berl) 192(3): 385–396
Strohle A, Kellner M et al (1998) Effect of flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder. Am J Psychiatry 155(5): 610–612
Strohle A, Kellner M et al (1999) Behavioral, neuroendocrine, and cardiovascular response to flumazenil: no evidence for an altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. Biol Psychiatry 45(3): 321–326
Strohle A, Holsboer F et al (2000) Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. Neuropsychopharmacology 22(3): 251–256
Strohle A, Romeo E et al (2002) GABA(A) receptor-modulating neuroactive steroid composition in patients with panic disorder before and during paroxetine treatment. Am J Psychiatry 159(1): 145–1147
Valentino R, Aston-Jones G (1995) Physiological and anatomical determinants of locus coeruleus discharge. In: Bloom F, Kupfer D (eds) Psychopharmacology: the fourth generation of progress. Raven Press, New York, pp 373–385
Vergne DE, Nemeroff CB (2006) The interaction of serotonin transporter gene polymorphisms and adverse early life events on vulnerability of major depression. Curr Psychiatry Rep 8(6): 452–457
Wiedemann K, Jahn H et al (2000) Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. Exp Clin Endocrinol Diabetes 108(1): 5–13
Wiedemann K, Jahn H et al (2001) Anxiolytic-like effects of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry 58(4): 371–377
Wolf KM, Kiefer F et al (2005) The facial pattern of disgust, appetence, excited joy and relaxed joy – an improved facial EMG study. Scand J Psychol 46(5): 403–409

Essstörungen

Beate Herpertz-Dahlmann
und Kristian Holtkamp

11.24 Einteilung der Essstörungen

Die Essstörungen werden unterteilt in **restriktive** (Anorexia nervosa) und **bulimische** Formen (Bulimia nervosa, Binge-eating-Störung). Sie sind typische Erkrankungen des Jugend- und frühen Erwachsenenalters (◘ Box).

Box

Anorexia nervosa

Die Anorexia nervosa (AN) oder Pubertätsmagersucht ist gekennzeichnet durch einen selbst verursachten, bedeutsamen Gewichtsverlust oder eine unzureichende altersentsprechende Gewichtszunahme, die mit der tief verwurzelten Überzeugung einhergeht, trotz Untergewicht zu dick zu sein. Nach den diagnostischen Leitlinien der ICD-10 für Anorexia nervosa ist das Gewichtskriterium bei einem Body-Mass-Index [Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)^2] von 17,5 oder darunter erfüllt. Bei Kindern und Jugendlichen sollte als kritische Gewichtsgrenze die 10. Altersperzentile zur Diagnose einer Pubertätsmagersucht herangezogen werden. Mädchen oder junge Frauen, die keine Substitution mit Sexualhormonen erhalten, haben eine primäre oder sekundäre Amenorrhö.

Bulimia nervosa

Charakteristisch für die Bulimia nervosa (BN) sind häufig auftretende Essattacken, die von Verhaltensweisen gefolgt sind, die einer Gewichtszunahme entgegenwirken, z. B. Erbrechen, Abführmittelmissbrauch, Fastenepisoden etc. Untergewicht ist ein Ausschlusskriterium für Bulimia nervosa nach DSM IV, aber viele Patienten haben ein im unteren Bereich der Norm liegendes Gewicht. Die Mehrzahl bulimischer Patienten ernährt sich unregelmäßig, und das Sättigungsgefühl ist häufig gestört.

Viele anorektische Patienten, aber nicht alle, weisen eine übertriebene **körperliche Aktivität**, z. B. in Form von Joggen oder Fahrradfahren auf (▶ 11.27.2). Einige Betroffene erbrechen die Mahlzeit oder betreiben Laxanzienabusus. Dieser so genannte *purging type* hat eine schlechtere Prognose als die ausschließlich restriktive Form. Pathognomisch ist die in erster Linie bei Magersucht, aber auch bei Bulimie zu beobachtende **Körperschemastörung**, eine perzeptionelle und konzeptionelle Störung des eigenen Körperbildes, die zur Folge hat, dass sich die Patienten trotz Kachexie oder Untergewichtigkeit als zu dick beurteilen.

Mischformen von AN und BN sind häufig. Zirka 20–30% aller bulimischen Patienten litt im Krankheitsverlauf an einer AN (Herpertz-Dahlmann et al. 2001).

In jüngster Zeit wurde eine meist mit Adipositas assoziierte Essstörung, die *binge eating disorder* (BED, Essstörung mit Essattacken) definiert, die durch wiederkehrende Episoden von Heißhunger und Essattacken mit Kontrollverlust gekennzeichnet ist, ohne dass zusätzlich Maßnahmen zur Gewichtsreduktion ergriffen werden. Im Rahmen des vorliegenden Kapitels kann auf diese Störung nur vereinzelt eingegangen werden.

Die **Genese** der Essstörungen ist **multifaktoriell**, d. h. es handelt sich um ein Zusammenwirken
- biologischer,
- familiärer (d. h. erziehungsabhängiger und erlernter Einflüsse) und
- soziokultureller Faktoren.

Vieles spricht dafür, dass die Essstörungen keine nosologisch einheitliche Krankheitsentität bilden, sondern Subgruppen mit unterschiedlicher Ätiologie differenziert werden müssen. Neben der Kernsymptomatik weisen Patienten mit Essstörungen ein breites Spektrum weiterer psychiatrischer Erkrankungen auf. Die häufigsten komorbiden Störungen bei AN und BN sind **Zwangs**- und **Angsterkrankungen** sowie **depressive Syndrome** (Godart et al. 2002; Herpertz-Dahlmann 2003). Die komorbide Symptomatik (insbesondere die Depression) ist z. T. starvationsbedingt, bei vielen Individuen aber auch vor und nach der Gewichtsabnahme prominent (sog. *trait*).

Entsprechend dem Einfluss von Starvationseffekten auf die Komorbidität beinhaltet die Interpretation der neurobiologischen Befunde bei AN und BN die Schwierigkeit, kausale von sekundär hunger- bzw. essstörungsbedingten Veränderungen zu unterscheiden.

11.25 Epidemiologie und Genetik

Die **Prävalenzrate** (Punktprävalenz) der **Anorexia nervosa** in der Adoleszenz beträgt 0,3–1% (Hoek 2006), während die Lebenszeitprävalenz für 30-jährige Frauen bei 1,6% liegt (Walters u. Kendler 1995). Bei adoleszenten Mädchen stellt die AN die dritthäufigste chronische Erkrankung dar (Nicholls u. Viner 2005). Auf der Basis der z. T. prospektiv erhobenen Daten der Mayo-Klinik, die auf einer Feldstudie in Rochester, Minnesota, USA, beruhen, nahm die Inzidenz der AN in der Gruppe der 15- bis 24-Jährigen von 20 pro 100.000 Personen diesen Alters Ende der 1930-er Jahre auf 50 pro 100.000 der entsprechenden Altersgruppe Ende der 1980-er Jahre zu (Lukas et al. 1999). Das Verhältnis von Männern und Frauen in

Feldstudien und klinischen Studien beträgt 1:10 bis 1:12; eine Veränderung des geschlechtsbedingten Prävalenzverhältnisses konnte während der letzten Jahrzehnte nicht eindeutig beobachtet werden (Currin et al. 2005).

Die Lebenszeitprävalenz der **Bulimia nervosa** wird in unterschiedlichen westlichen Ländern übereinstimmend für Frauen mit 1–2% und für das männliche Geschlecht mit 0,2–0,3% angegeben (Hoek 2006). Bei der Mehrzahl der Patienten beginnt die Bulimie zwischen 16 und 19 Jahren.

Essstörungssyndrome, die nicht alle Klassifikationskriterien für AN oder BN erfüllen (partielle Essstörungen) sind häufig und finden sich bei 10–15% der weiblichen Adoleszenten (Neumark-Sztainer u. Hannah 2000).

Obwohl soziokulturelle Einflüsse für die Prävalenz der Essstörungen von Bedeutung sind (► 11.29), können diese allein die Ätiologie der Essstörungen nicht erklären. Viele Mädchen und junge Frauen in der westlichen Welt führen mehr oder weniger strenge Diätmaßnahmen durch, obwohl nur ein Bruchteil von ihnen an einer Essstörung erkrankt. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Fallbeschreibungen aus dem 19. Jahrhundert, die auf eine frühe Existenz der Magersucht ohne ein gesellschaftliches Schlankheitsideal hinweisen.

Bis heute wurden unterschiedliche Untersuchungsansätze gewählt, um die Bedeutung **genetischer Faktoren** bei den Essstörungen zu evaluieren.

11.25.1 Familienstudien

Große und systematische Familienstudien mit z. T. mehr als 500 befragten Angehörigen machen deutlich, dass die Prävalenz von Essstörungen bei Familienmitgliedern magersüchtiger und bulimischer Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen um das 7- bis 12-Fache erhöht ist (Hinney et al. 2004; Strober et al. 2000). Dabei scheint für beide Essstörungen ein **gemeinsames genetisches Risiko** zu bestehen, d. h. dass Verwandte anorektischer Patienten neben dem erhöhten Risiko für eine Magersucht auch ein höheres Risiko für bulimische Essstörungen aufweisen (und umgekehrt) als Familien ohne essgestörten Indexprobanden. Weiterhin konnte eine genetische Transmission partieller Essstörungssyndrome beobachtet werden, die möglicherweise Ausdruck einer unterschiedlichen genetischen Penetranz ist.

11.25.2 Zwillingsstudien

Die Zwillingsstudien präsentieren widersprüchliche Befunde, d. h., eine höhere Prävalenz von Essstörungen bei monozygoten gegenüber dizygoten Zwillingen konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Dies ist z. T. auf sehr niedrige Fallzahlen, Stichprobeneffekte (z. B. Rekrutierung in Inanspruchnahmepopulationen oder mithilfe von Zeitungsaufrufen) sowie retrospektive Erfassung diagnostischer Kriterien zur Erstellung von Lebenszeitdiagnosen zurückzuführen. Eine realistische Erblichkeitsschätzung für die AN dürfte bei ca. 50% liegen.

Da sich Essstörungen vornehmlich zur Zeit der Pubertät manifestieren, wurden zwei Zwillingsstudien durchgeführt, die den Einfluss der pubertären Entwicklung überprüften (◘ Box). Demnach scheint ein Teil der genetischen Faktoren – ähnlich wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen – erst **nach** der Pubertät aktiviert zu werden.

Box

Pubertäre Entwicklung und Esstörungen

Im Rahmen der **Minnesota-Zwillings- und Familienstudien** wurden mehr als 600 elf Jahre alte Zwillinge und eine entsprechende Anzahl 17-jähriger Zwillingspaare untersucht. Bei den Elfjährigen wurden praktisch keine genetischen Einflüsse auf die Einstellung zum Körpergewicht und auf pathologisches Essverhalten nachgewiesen, während etwas mehr als 50% der Varianz dieser beiden Parameter bei den 17 Jahre alten Zwillingen durch genetische Faktoren aufgeklärt werden konnte.

In einer Folgestudie wurde die elfjährige Kohorte in prä- und postpubertäre Zwillingspaare aufgeteilt. Die Ergebnisse der ersten Studie wurden bestätigt: Während in der präpubertären Gruppe Gewichtsphobie und abnormes Essverhalten nicht durch genetische Einflüsse erklärt werden konnten, wurde in der postpubertären Gruppe ca. ein Drittel der Varianz auf genetische Faktoren zurückgeführt (Klump et al. 2001).

Transmission komorbider Störungen

In Familien anorektischer Patienten lässt sich eine erhöhte Prävalenz **depressiver Störungen** sowie von **Angst-** und **Zwangserkrankungen** nachweisen (Lilenfeld et al. 1998). Bei Angehörigen bulimischer Patienten zeigt sich darüber hinaus eine erhöhte Rate an Substanzabusus. Neuere Studien zur Komorbidität von AN und Depression sprechen dafür, dass sowohl gemeinsame als auch voneinander unabhängige genetische Faktoren zur familiären Transmission depressiver Syndrome bei essgestörten Individuen beitragen (Wade et al. 2000).

Untersuchungen einer gemeinsamen Transmission von Angsterkrankungen und Essstörungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse, während ein geteiltes genetisches Risiko für Essstörungen und zwanghafte Verhaltensweisen bzw. Persönlichkeitszüge postuliert wird (Lilenfeld et al. 1998; Klump et al. 2001). Hingegen wurde eine Häufung von Substanzmissbrauch in Familien bulimischer Patienten nur in Abhängigkeit von Suchterkrankungen

des Indexprobanden beobachtet und verweist damit auf eine von der Essstörung unabhängige Vererbung.

Bulimia nervosa und Adipositas

Neben Patientinnen mit einem Körpergewicht im unteren Bereich der Norm (▶ 11.24) weisen andere bulimische Individuen milde bis schwere Formen von Adipositas auf (s. auch DSM-IV-Kriterien, APA 1994). Im Vergleich zu psychiatrischen Patienten und normalen Kontrollpersonen sind bulimische Frauen häufiger als Kinder adipös gewesen und weisen eine vermehrte familiäre Belastung mit Adipositas auf. In jüngster Zeit wird daher nach einem gemeinsamen genetischen Risiko (Kandidatengene) für BN und Adipositas gesucht. In einer Studie konnte eine Mutation des Melanokortin-4-Rezeptorgens bei einer bulimischen Patientin mit extremer Adipositas gefunden werden (Hebebrand et al. 2002); in der Folge gelang es aber nicht, den Zusammenhang von MC_4R-Funktionen mit Bulimie oder Binge-eating-Störung zu erhärten (Hebebrand et al. 2004).

11.25.3 Molekulargenetische Studien

In jüngster Zeit wurden vor allem Assoziationsstudien und Kopplungsanalysen durchgeführt. Die **Assoziationsstudien** untersuchen den Einfluss eines spezifischen Gens (**Kandidatengen**) auf die Genese von Essstörungen. Die meisten Untersuchungen konzentrieren sich auf Kandidatengene für die Transmission der Appetitregulation und des Verhaltens. Hier bietet sich in erster Linie das serotonerge System an, da sowohl Auffälligkeiten im Metabolismus dieses Neurotransmitters (▶ 11.27.2) als auch die komorbiden Störungen (Angst-, Zwangsstörung, depressive Syndrome) für eine Veränderung der serotonergen Aktivität sprechen. Aber auch Gene des dopaminergen, noradrenergen und Opioidsystems sowie diverse neuroendokrine Systeme, die an der Regulation von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch beteiligt sind, kommen als Kandidaten in Frage. Eine Übersicht zu bisherigen Forschungsergebnissen in Bezug auf bestimmte Kandidatengene gibt Tab. 11.2.

Bisher gibt es keinen mehrfach replizierten Kandidatengenbefund, der einen bestimmten Polymorphismus eindeutig belegen würde. Die **Kopplungsanalysen** untersuchen die Häufung bestimmter Allele in Familien von betroffenen Individuen im gesamten, bislang identifizierten menschlichen Genom. Hier liegen bisher nur wenige Ergebnisse vor. In jüngerer Zeit wurde ein Zusammenhang mit einem Locus auf Chromosom 1 bei AN (Bergen et al. 2003) sowie auf Chromosom 10p bei BN (Bulik et al. 2003) gefunden. Da in der gleichen Region von verschiedenen anderen Gruppen Kopplung zu Adipositas gefunden wurde, könnte ein »Adipositasgen« in dieser Region primär oder bedingt durch die Gegenregulation zur Pathogenese der BN beitragen (Herpertz-Dahlmann u. Hebebrand 2007). Allerdings bedürfen alle diese Befunde einer Replikation mit größeren Stichproben.

11.26 Neuropathologie/Neurohistologie, Bildgebung

In Läsionsstudien werden Veränderungen von Appetit und Essverhalten mit Schädigungen im Bereich des Hypothalamus und des Hirnstamms in Verbindung ge-

Tab. 11.2. Molekulargenetische Untersuchungen bei Anorexia und Bulimia nervosa[a]

Kandidatengene	Anorexia nervosa	Bulimia nervosa
$5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptor	Polymorphismus (-1438G/A) in mehreren Studien nachgewiesen	Polymorphismus (-1438G/A) in einer Studie nachgewiesen
$5\text{-}HT_{2C}$-Rezeptor	Polymorphismus in einer Studie nachgewiesen	–
$5\text{-}HT_{1Db}$-Rezeptor	Neg.	Neg.
5-HT-Transporter	Neg.	Neg.
$5\text{-}HT_7$-Rezeptor	Neg.	Neg.
Tryptophanhydroxylaserezeptor (TPH)	Neg.	Neg.
D_3-, D_4-Rezeptor	Neg.	–
Melanokortin-4-Rezeptor (MC_4)	Neg.	Neg.
NPY5, NPY1	Neg.	–
Leptin, Leptinrezeptor	Neg.	–
Östrogen-β-Rezeptor	Polymorphismus in einer Studie nachgewiesen	–
BDNF, BDNF-Rezeptor	Widersprüchlich	Widersprüchlich

[a] Literatur bei Hinney et al. 2004
– bisher keine Studie bekannt, *Neg.* kein Zusammenhang nachgewiesen

bracht, wohingegen komplexere anorexieähnliche Phänomene häufiger mit Schädigungen des rechten Frontal- und Temporallappens assoziiert zu sein scheinen (Uher u. Treasure 2005).

Jüngere Post-mortem-Studien zur Neuropathologie und -histologie von AN oder BN liegen nicht vor, sodass wir in erster Linie auf moderne Bildgebungsverfahren angewiesen sind.

11.26.1 Strukturelle Bildgebung

Veränderungen der Gehirnstruktur und -funktion gehören zu den häufigsten und frühen somatischen Folgen der Anorexia nervosa. CT- und MRT-Untersuchungen anorektischer Patientinnen im Akutstadium der Erkrankung zeigen vergrößerte Ventrikel, eine Aufweitung zerebraler Sulci und eine Verminderung von grauer und weißer Substanz (Kerem et al. 2003). Auch bei einem Teil der normalgewichtigen bulimischen Patientinnen lassen sich vergrößerte Ventrikel und erweiterte Sulci nachweisen, im Vergleich zu anorektischen Patientinnen jedoch in deutlich geringerem Ausmaß. Die Ursachen dieser auch als **Pseudoatrophia cerebri** bezeichneten Veränderungen sind nicht geklärt. Es ist zu vermuten, dass erhöhte Kortisol- und Vasopressinspiegel sowie ein verminderter kolloidosmotischer Druck im Serum zu Flüssigkeitsverschiebungen und Zellverlust führen.

Zerebrale Veränderungen bilden sich nach Gewichtsrestitution bzw. nach Normalisierung des Essverhaltens bei der Mehrzahl (Wagner et al. 2006), allerdings nicht bei allen Patientinnen zurück. Dabei ist bis heute nicht klar, wovon die **Normalisierung der Hirnstruktur** abhängt. Insbesondere liegen widersprüchliche Aussagen zu einer irreversiblen Vermindung der grauen Substanz nach erfolgter Gewichtsrehabilitation bei anorektischen Patienten vor (Swayze et al. 2003; Wagner et al. 2006).

Die starvationsbedingten Änderungen der Hirnstruktur (Abb. 11.10) haben z. T. schwer wiegende neuropsychologische Folgen, auf die noch im Einzelnen eingegangen werden soll.

11.26.2 Funktionelle Bildgebung

Zu den Essstörungen liegen nur wenige empirisch gesicherte Studien mit funktioneller Bildgebung vor. Die Untersuchungen zum **zerebralen Blutfluss** (^{18}FDG-PET und Tc-99m-SPECT) sind aufgrund methodischer Probleme schlecht vergleichbar und mit Vorsicht zu interpretieren. Bei der AN können im Akutzustand, vermutlich starvationsbedingt, globale und regionale zerebrale Perfusions-

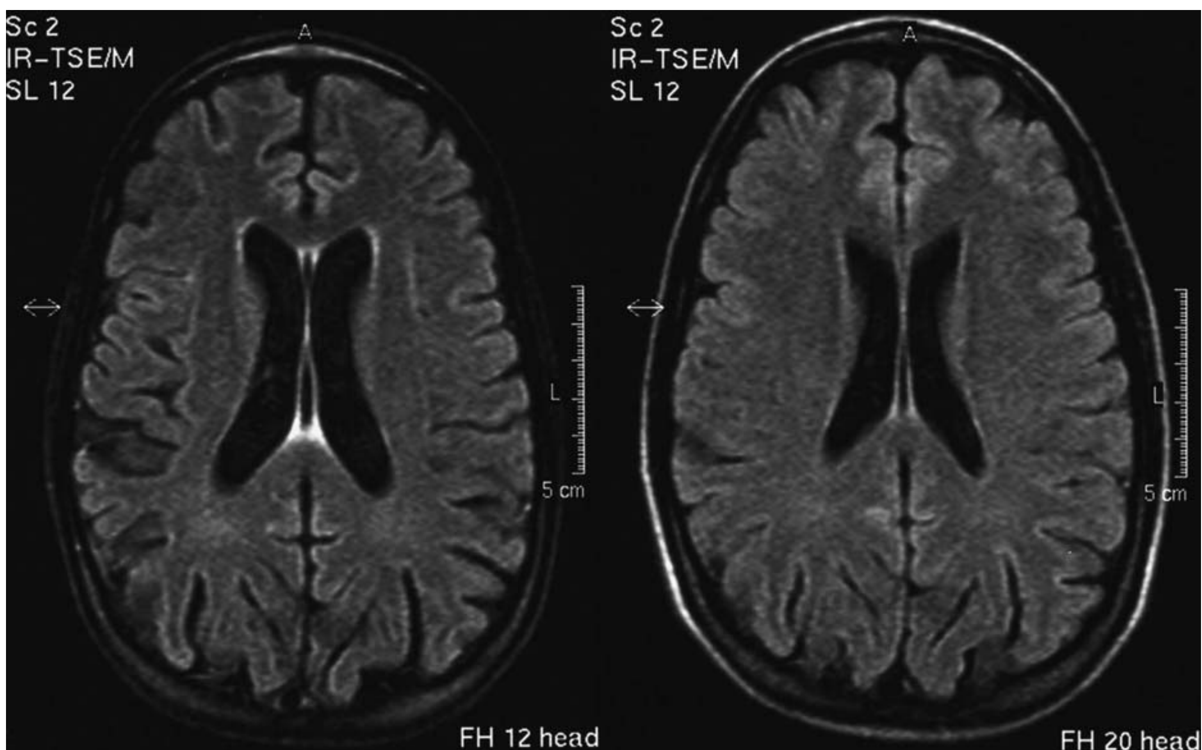


Abb. 11.10. Starvationsbedingte zerebrale morphologische Veränderungen einer 15-jährigen Patientin mit Anorexia nervosa im MRT. *Links*: erweiterte äußere und innere Liquorräume im Akutzustand der Anorexia nervosa; *rechts*: Normalisierung nach Gewichtsrehabilitation

minderungen auftreten (Nozoe et al. 1995). Bei der akuten BN wurden regionale Perfusionssteigerungen beobachtet (Nozoe et al. 1995). Da bei beiden Essstörungen im Laufe der Gewichtsremission bzw. nach Rehabilitation des Essverhaltens eine Normalisierung des zerebralen Blutflusses eintritt, scheinen die beobachteten Veränderungen eher sekundären Phänomenen als ätiologisch relevanten Bedingungen zu entsprechen.

In fMRI-Untersuchungen zeigten Patienten mit AN und BN während einer Symptomprovokation mit Nahrungsstimuli abnormale Hirnaktivität in **medialen präfrontalen Arealen** und im **anterioren Zingulum** (Ellison et al. 1998; Uher et al. 2004). Bei Patienten mit AN zeigte sich in einer Studie zusätzlich eine verstärkte Aktivierung in den **Amygdalae** (Ellison et al. 1998). Eine PET-Studie an AN-Patienten konnte die o. g. Ergebnisse allerdings nicht bestätigen (Gordon et al. 2001). Die o. g. Aktivierungsmuster finden sich in ähnlicher Weise unter Symptomprovokation bei Patienten mit Zwangs- und Angsterkrankungen, die häufig auch als komorbide Störungen bei Essgestörten vorliegen. Im Gegensatz hierzu erbrachten fMRI-Studien, bei denen anorektische und bulimische Patientinnen mit dem eigenen ins Übergewicht verzerrten Körperbild oder mit Körpersilhouetten-Zeichnungen unterschiedlicher Gewichtsstufen konfrontiert wurden, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bisher keine Hinweise auf Aktivitätsveränderungen in Hirnarealen, denen eine Bedeutung bei der Emotionsverarbeitung zugeschrieben wird (Wagner et al. 2003; Uher et al. 2005). Hingegen zeigte sich bei anorektischen und bulimischen Patienten in einer der o. g. Untersuchungen (Uher et al. 2005) eine Unteraktivierung im Bereich des Gyrus fusiformis sowie im parietalen Kortex. Inwieweit dies einer Dysfunktion bei essgestörten Patienten in Hirnarealen entspricht, die an der neuronalen Verarbeitung von Körperbildern beteiligt sind, bedarf weiterer Abklärung.

Entsprechend den vermuteten **Störungen im serotonergen System** wurden in PET-Untersuchungen mit $5HT_{1A}$- und $5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptorliganden Veränderungen in der serotonergen Transmission bei Patienten mit AN und BN gefunden. Im Bereich verschiedener Hirnregionen zeigte sich bei AN und BN sowohl während des akuten Erkrankungsstadiums (Tiihonen et al. 2004; Bailer et al. 2007) als auch nach Gewichtsrehabilitation bzw. nach Normalisierung des Essverhaltens (Bailer et a. 2005) eine erhöhte $5HT_{1A}$-Transmission. Im Gegensatz hierzu wurde bei geheilten AN- und BN-Patienten eine verminderte $5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptorbindung (Kaye et al. 2001; Frank et al 2002; Audenaert et al. 2003; Bailer et al. 2004) in bestimmten Hirnregionen nachgewiesen. Insgesamt sprechen die derzeit vorliegenden Daten für eine Persistenz der gestörten serotonergen Aktivität bei AN und BN auch nach Überwindung der Essstörung.

11

11.26.3 Neuropsychologische Befunde

Studien zu neuropsychologischen Funktionen bei Patienten mit Essstörungen haben z. T. gegensätzliche Ergebnisse erbracht. Als Ursache hierfür werden einerseits Unterschiede in der Methodik und Auswirkungen unterschiedlicher Krankheitsstadien angeführt. Zum anderen scheint nur ein Teil der Patienten von Einschränkungen kognitiver Funktionen betroffen zu sein. Klinische Parameter wie z. B. BMI, die Schwere der Essstörungspsychopathologie oder depressive Symptome erlauben keine Voraussage kognitiver Defizite (Bayless et al. 2002). Umgekehrt scheint das Vorliegen und das Ausmaß neuropsychologischer Beeinträchtigungen nach heutigem Wissensstand keinen Risikofaktor für einen ungünstigen Krankheitsverlauf darzustellen.

Im Akutstadium der AN wurden am konsistentesten unspezifische Beeinträchtigungen der psychomotorischen Geschwindigkeit und der Aufmerksamkeit gefunden (Lauer et al. 1999). Die in der Gesamtheit der Studien am deutlichsten hervortretenden und auch nach der Gewichtsrehabilitation persitierenden **kognitiven Defizite** betreffen das implizite Lernen sowie das Set-shifting (Fähigkeit zum Kategorienwechsel) (Steinglass u. Walsh 2006; Roberts et al. 2007). Diese beiden neuropsychologischen Funktionen, die auch bei **Zwangsstörungen** beeinträchtigt zu sein scheinen, werden über frontohippokampal-striatale Regelkreisläufe vermittelt. Neben zahlreichen klinischen Überschneidungen der AN mit den Zwangsstörungen legen auch die Ähnlichkeiten in neuropsychologischen Defiziten eine gemeinsame neurobiologische Basis dieser beiden Erkrankungen nahe. Bei bulimischen Patienten wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt. Ähnlich wie bei anorektischen Individuen im Starvationszustand fanden sich bei bulimischen Patienten während der akuten Krankheitsphase ebenfalls Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsfunktionen (Lauer et al. 1999). Unabhängig vom Krankheitsstadium der BN konnten – wie auch bei der AN – Defizite im Bereich der Set-shifting-Fähigkeiten nachgewiesen werden (Roberts et al. 2007).

11.27 Neurochemie/Neuropeptide und Neurotransmitter

11.27.1 Physiologische Regulation der Nahrungsaufnahme

Die Möglichkeiten zur In-vivo-Untersuchung zentralnervöser Mechanismen der Gewichtsregulation beim Menschen sind limitiert. Die im Folgenden geschilderten Erkenntnisse beruhen daher überwiegend auf Ergebnissen **tierexperimenteller Studien**. Zahlreiche Neuropeptide sind an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt.

Die neuronalen Regelkreise der Appetitregulation beinhalten komplizierte und häufig redundante Systeme mit Wechselwirkungen peripherer (z. B. gustatorische und afferente vagale Stimulation sowie Sekretion von gastrointestinalen und anderen Peptiden) und zentraler Mechanismen.

Box

Der wichtigste anatomische Locus der Gewichtsregulation ist der Hypothalamus, insbesondere der **Nucleus arcuatus.**

Wichtige **orexigen** wirkende Neuropeptide sind
- Neuropeptid Y (NPY),
- Agouti-related-Peptid (AgRP),
- melaninkonzentrierendes Hormon (MCH) und
- Orexin.

Anorexigen wirken u. a.
- das melanozytenstimulierende Hormon (α-MSH),
- Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH),
- Urokortin und
- Oxytozin.

Wichtige periphere Peptidhormone mit zentraler Wirkung sind
- Leptin,
- Ghrelin,
- Cholezystokinin (CCK) und
- Peptid YY.

Leptin, CCK und Peptid YY haben anorexigene, Ghrelin hat orexigene Effekte.

Box

Die peripheren Peptidhormone Leptin (anorexigen) und Ghrelin (orexigen) stellen wichtige, gegensätzlich wirkende, systemische Mediatoren in der neurobiologischen Regulation der Nahrungsaufnahme und Energiehomöostase dar.

Leptin wird überwiegend im weißen Fettgewebe gebildet und pulsatil sezerniert. Die Höhe des Serumleptinspiegels ist abhängig von der Körperfettmasse und der Energiezufuhr. Ghrelin wird hauptsächlich in enteroendokrinen Zellen des Magens, aber auch im übrigen Magen-Darm-Trakt synthetisiert. Die Ghrelinspiegel und in geringerem Maß auch die Leptinspiegel unterliegen einem, vermutlich von der Nahrungszufuhr abhängigen, zirkadianen Rhythmus. Die Ghrelinkonzentration steigt vor den Mahlzeiten steil an und fällt zum Ende der Nahrungsaufnahme wieder ab (Tschöp et al. 2001). Dies deutet auf eine Rolle von Ghrelin zur Initiierung von Mahlzeiten hin.

Leptin bewirkt höchstwahrscheinlich eine Deaktivierung von NPY/AgRP- und eine Aktivierung von POMC/CART-Neuronen (POMC: Proopiomelanokortin, CART: *cocaine-and-amphetamine-regulated-transcript*) mit der Folge einer Reduktion der hochpotenten orexigenen Neuropeptide NPY und AgRP und einer Erhöhung des anorexigenen α-MSH (Sainsbury et al. 2002). Neben dem anorexigenen Effekt initiiert Leptin auch eine Steigerung des Energieverbrauchs, der Thermogenese und der Lipolyse. Ghrelin bindet wahrscheinlich über GH-secretagoge-Rezeptoren ebenfalls an NPY/AgRP- sowie an POMC/CART-Neurone im Nucleus arcuatus. Im Gegensatz zum Leptin erhöht Ghrelin die Sekretion der orexigenen Neuropeptide NPY und AgRP und hemmt POMC/CART-Neurone (Sainsbury et al. 2002). Im Fastenzustand (Abb. 11.11) sind steigende Ghrelin- zusammen mit fallenden Leptinspiegeln wahrscheinlich entscheidend für die zentrale Induktion des Hungergefühls.

Neben den Neuropeptiden sind die **monoaminergen Neurotransmitter** (Serotonin, Dopamin, Noradrenalin) sowie Opiate an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt. Eine medikamentöse Erhöhung des intrasynaptischen **5-HT** oder eine direkte Aktivierung von 5-HT-Rezeptoren bewirkt eine Verringerung der Nahrungsaufnahme, wohingegen eine Minderung der serotonergen Neurotransmission mit einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme verbunden zu sein scheint. Im Gegensatz zu Serotonin bewirkt die zentrale Gabe von **Noradrenalin** über die Stimulation α-adrenerger Rezeptoren im paraventrikulären Hypothalamus eine gesteigerte Nahrungsaufnahme. Daneben scheint auch ein β-adrenerges sättigungsaktivierendes System im Bereich der pernifokalen Region des Hypothalamus zu existieren. Somit stimuliert oder inhibiert Noradrenalin in Abhängigkeit vom Stimulationsort die Nahrungsaufnahme. Die Applikation geringer Dosen von **Dopamin** regt die Nahrungsaufnahme an, wohingegen höhere Dosen anorexigene Wirkungen besitzen (Fava et al. 1989). Die Verabreichung von Opiatantagonisten führt zu einem beschleunigten Einsetzen des Sättigungsgefühls während der Mahlzeiten sowie zu einer Verminderung der hedonistischen Wertigkeit der Nahrungsaufnahme. Im Gegensatz hierzu bedingt die Applikation von **Opiaten** eine gesteigerte Nahrungszufuhr (Glass et al. 1999).

11.27.2 Befunde bei Anorexia und Bulimia nervosa

Die wichtigsten Befunde zu Veränderungen von Neuropeptiden und -transmittern bei der AN und BN sind in Tab. 11.3 zusammengefasst.

Nach dem bisherigen Erkenntnisstand ist davon auszugehen, dass die meisten bei AN und BN beschriebenen

Abb. 11.11. Vereinfachte Darstellung der neuroendokrinen Regulationsmechanismen der Gewichtsregulation während des Fastenzustands; *gestrichelte Linien*: hemmende Einflüsse, *Fettdruck*: appetitsteigernde Wirkung

Auffälligkeiten in diesen Regelkreisen sekundären physiologischen Anpassungsvorgängen an eine veränderte Nahrungsaufnahme entsprechen (*state marker*). Allerdings weist eine zunehmende Zahl von Studien darauf hin, dass zentrale und periphere Auswirkungen der veränderten Energiezufuhr zur Aufrechterhaltung des pathologischen Essverhaltens beitragen und komorbide psychische Störungen verstärken können (▶ 11.24).

Bulimische Patienten im Akutzustand der Erkrankung weisen normale oder erhöhte präprandiale Ghrelinspiegel sowie normale Konzentrationen des Darmhormons PYY auf (Monteleone et al. 2005; Tanaka et al. 2006; Kojima et al. 2005). Der ausbleibende Abfall der Ghrelinspiegel und der abgeschwächte Anstieg der PYY-Spiegel bulimischer Patienten im Verlauf der Mahlzeiten (Monteleone et al. 2005; Kojima et al. 2005) weist auf eine **gestörte Ghrelin- und PYY-Sekretion** im Magen-Darm-Trakt hin, die über eine anhaltende orexigene Stimulation das Auftreten von Essanfällen begünstigen könnte.

Bei 50–80% der AN-Patienten und einem Teil der Patienten mit BN tritt im Verlauf des akuten Erkrankungsstadiums exzessive körperliche Aktivität auf. Als ein biologisches Modell erhöhter körperlicher Aktivität während des Fastenzustands gilt die **semistarvationsinduzierte Hyperaktivität** von Ratten (Abb. 11.12). Diese Verhaltensänderung von Ratten unter Nahrungsrestriktion scheint durch das fastenbedingte Absinken des Leptinspiegels vermittelt zu werden. Die Verabreichung von rekombinantem Leptin bei Ratten führt zu einer kompletten Unterdrückung der starvationsinduzierten Hyperaktivität (Abb. 11.12; Exner et al. 2001). Bei anorektischen Patienten korreliert im Akutstadium der Erkrankung ein niedriger Leptinspiegel mit einem hohen Maß an exzessiver körperlicher Bewegung und motorischer Unruhe (Holtkamp et al. 2006).

Dieses legt nahe, dass auch beim Menschen ein erniedrigter Leptinspiegel an der Entstehung einer erhöhten körperlichen Aktivität beteiligt sein könnte.

Während der therapeutischen Gewichtszunahme kommt es bei anorektischen Patienten zu einem steilen Anstieg des **Leptinspiegels.** Mit Erreichen des Zielgewichts entsprechen die Leptinspiegel anorektischer Patientinnen oftmals Werten normalgewichtiger Kontrollpersonen oder überschreiten diese sogar, obwohl die Patientinnen weiterhin untergewichtig sind. Disproportioniert hohe Leptinspiegel könnten Ausdruck einer physiologischen Gegenregulation sein, die der Gewichtszunahme entgegensteht und zu Rückfällen führen könnte (Holtkamp et al. 2004).

Nur wenige Studien haben bisher untersucht, inwieweit Auffälligkeiten in Neuropeptid- und Neurotransmittersystemen nach Überwindung der AN und BN persistieren. Störungen, die nach Remission der Erkrankung fortbestehen, könnten einer intrinsischen Vulnerabilität

Abb. 11.12. Auswirkungen der Verabreichung von rekombinantem Leptin auf die semistarvationsinduzierte Hyperaktivität von Ratten

Tab. 11.3. Neuroendokrinologische und Neurotransmitterveränderungen bei AN und BN während der akuten Erkrankungsphase. Befunde bei ehemaligen Patienten mit überwundener Essstörung sind besonders gekennzeichnet (geheilt)

		AN	BN	Kommentar
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	Kortisol Kortisol i.L.	↑ ↑	n (↑) n	
	ACTH ACTH i.L.	n ↓	n n	
	CRH i.L. CRH-Stimulation (ACTH)	↑ ↓		
	Dexamethason-Hemmtest	Bei 50–90% mangelnde Suppression	Bei 20–60% mangelnde Suppression	Anhaltende mangelnde Suppression nach Gewichtsrehabilitation scheint prognostisch ungünstig
Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse	LH	↓	↓ (n)	Für das Wiedereinsetzen der Menses ist ein ausreichender Leptinspiegel eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung
	FSH	↓	↓ (n)	
	Östradiol	↓	n (↓)	
Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse	T3	↓	n (↓)	
	T4	n (↓)	n (↓)	
	TSH	n	n	
Hypothalamus-GH-IGF-1-Achse	GH	↑ (n)	n (↑)	
	IGF-1	↓		
Systemische Peptidhormone	Leptin i.S. Leptin i.S. direkt nach Gewichtsrehabilitation Leptin i.L. Löslicher Leptinrezeptor	↓ ↑ relativ zum BMI ↓ ↑	n (↓) ↑	Während Gewichtsrehabilitation frühzeitige Normalisierung des Leptins i.S. in Abhängigkeit von der Gewichtszunahme; Hyperleptinämie evtl. Risikofaktor für erneute Gewichtsabnahme
	Ghrelin i.S. Ghrelin postprandial	↑ n	↑ ↑ (ausbleibender Abfall)	
	CCK	↑↓	↓	
Neuropeptide	NPY i.L.	↑	n	
Opiatsytem	β-Endorphin i.L.	↓	↓	Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde ist nicht klar. Eine verminderte zentrale Opiataktivität könnte zur Inhibition der Nahrungsaufnahme beitragen
	β-Endorphin in T-Lymphozyten: Restriktive AN *Binge purging* AN	 ↑ ↓	n	
Dopaminerges System	Dopamin-metabolit i.L.	n (↓)		Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde ist nicht klar
Noradrenerges System	NA i.S. NA i.L. NA-Metabolite i.U.	↑ Akut: n Geheilt: ↓ Akut: ↓	↓	Bedeutung im Hinblick auf Essstörung unklar; verminderte NA-Aktivität auch bei erhöhter Depressivität
Serotonerges System	5-HIES i.L.	Akut: ↓ Geheilt: ↑	Akut: n Geheilt: ↑	Anhaltende Auffälligkeiten bei geheilter AN und BN als Hinweis auf gemeinsame, intrinsische Vulnerabilität im Bereich des Serotoninsystems
	Regionale 5-HT$_{1A}$-Rezeptorbindung	Akut: n–↑ Geheilt: ↑	Akut: ↑ Geheilt: ↑	
	Regionale 5-HT$_{2A}$-Rezeptorbindung	Akut: n–↓ Geheilt: ↓	Akut: n Geheilt: ↓	

AN Anorexia nervosa, *BN* Bulimia nervosa,
↑ erhöht, ↓ erniedrigt, *n* normal, *i.L.* im Liquor, *i.S.* im Serum, *i.U.* im Urin
ACTH adrenokortikotropes Hormon, *LH* luteinisierendes Hormon, *FSH* follikelstimulierendes Hormon, *T3* Trijodthyronin, *T4* Tetrajodthyronin, *TSH* Thyreotropin, *GH* Wachstumshormon, *NA* Noradrenalin, *5-HIES* 5-Hydroxyindolessigsäure, *BMI* Body-Mass-Index, weitere Abkürzungen s. Text

entsprechen (*trait marker*). Zunehmend gesicherte Erkenntnisse liegen diesbezüglich lediglich für das **Serotoninsystem** vor. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen wurden bei gewichtsrehabilitierten AN- und gesundeten BN-Patientinnen erhöhte Konzentrationen des 5-HT-Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Liquor gemessen (Kaye et al. 1998). PET-Untersuchungen ergaben zudem eine verminderte regionale 5-HT_{2A}-Rezeptorbindung bei ehemals essgestörten Patientinnen. Diese Befunde könnten auf eine Down-Regulation von 5-HT_{2A}-Rezeptoren bei gesteigerter Serotoninaktivität hindeuten. Verminderte **5-HIES-Konzentrationen** im Liquor wurden – unabhängig von diagnostischen Grenzen – mit impulsiven, nicht geplanten aggressiven Verhaltensweisen in Verbindung gebracht, erhöhte 5-HIES-Liquorspiegel hingegen mit einer gesteigerten Erwartung negativer Konsequenzen (Cloninger 1993).

Auch **Temperamentsfaktoren** wie Konfliktvermeidung, Verhaltensinhibition sowie Angst-, Zwangs- und depressive Störungen werden mit dem Serotoninsystem assoziiert (▶ 11.25.3). Bei Patientinnen, die in der Adoleszenz anorektische Symptome entwickelten, wurden bereits im Kindesalter die beiden Temperamentsfaktoren negativer Affekt (depressive Stimmungslage) und Persistenz (Fähigkeit, bei einer Sache zu bleiben, aber auch rigide Verhaltensweisen) beschrieben (Martin et al. 2000). Ehemalige AN- und ein Teil von BN-Patientinnen zeichnen sich durch Zwanghaftigkeit, Perfektionismus und negativen Affekt aus. Verhaltensweisen, die bei anorektischen Patientinnen prämorbid und nach Überwindung der Essstörung beschrieben werden, scheinen denen ähnlich, die mit einem erhöhten 5-HIES-Liquorspiegel in Verbindung gebracht werden.

Allerdings werden bei bulimischen Patientinnen auch impulsive Verhaltensweisen sowie Übergänge in Borderline-Persönlichkeitsstörungen gefunden, sodass möglicherweise unterschiedliche Subgruppen in Betracht gezogen werden müssen. In Übereinstimmung mit einem dysfunktionalen serotonergen Neurotransmittersystem stehen Befunde zur pharmakologischen Wirksamkeit von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (**SSRI**) bei den Essstörungen. Empirisch gut belegt ist die Wirkung der SSRI bei der Reduktion von Ess-Brech-Anfällen bei der BN (*Fluoxetine Bulimia Nervosa Colloberative Study Group* 1992). Demgegenüber ist der Nutzen von SSRI im Rahmen der Rückfallprophylaxe der AN fragwürdig (Walsh et al. 2006).

Die Ergebnisse zum **Dopaminmetabolismus** bei den Essstörungen sind uneinheitlich. Theoretisch könnte, ähnlich der Wirkung von Amphetaminen, eine gesteigerte zentrale dopaminerge Aktivität zu einer verminderten Nahrungsaufnahme beitragen. Bei der AN wurden im Akutzustand aber entweder normale oder verringerte Werte des Dopaminmetaboliten Homovanillinsäure gefunden, welche sich mit Gewichtsrehabilitation normalisierten (Fava et al. 1989). Es ist daher davon auszugehen, dass Veränderungen im dopaminergen System eher einer Folge und nicht einer Ursache der Essstörung entsprechen.

Untersuchungen zum **Noradrenalin** ergaben normale oder verminderte Liquorspiegel bei der AN, wohingegen im Serum erhöhte Noradrenalinwerte gemessen wurden. Bei gewichtsrehabilitierten AN-Patienten fanden sich erniedrigte Noradrenalinspiegel im Liquor. Da eine Beziehung zwischen einer verminderten noradrenergen Aktivität und depressiven Symptomen besteht, könnten die Befunde einer verminderten noradrenergen Aktivität bei der AN auch durch anhaltende depressive Symptome erklärt werden.

11.28 Neuroendokrinologie

Bei der AN und in geringerem Maße auch bei der BN lassen sich in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Energierestriktion ausgeprägte endokrinologische Störungen nachweisen. Abweichungen der

- Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HHG-Achse),
- der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse),
- der Hypothalamus-GH-IGF-1-Achse,
- der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HHT-Achse) sowie
- peripherer Peptidhormone

entsprechen der physiologischen Anpassung an eine veränderte Energiezufuhr, wie sie überwiegend auch bei Mangelernährung zu finden ist (Stoving et al. 1999; Herpertz-Dahlmann 1993).

Anhand der Erhöhung von freien Fettsäuren und deren Metaboliten (z. B. β-Hydroxybuttersäure) im Serum lässt sich die starvationsbedingte Umstellung der Substratutilisation von der Glykogenolyse auf die Lipolyse erkennen. Bei der AN ist der Starvationszustand anhand des ausgeprägten Gewichtsverlusts leicht ersichtlich. Aber auch normalgewichtige bulimische Patienten weisen unter metabolischen Gesichtspunkten aufgrund der unausgewogenen Nahrungszusammensetzung in Kombination mit regelmäßigen Fastenperioden oft eine Mangelernährung auf, welche neuroendokrinologische Veränderungen hervorrufen kann. Die typischen neuroendokrinologischen Befunde bei der AN und der BN sind in ◘ Tab. 11.3 zusammengefasst.

11.28.1 Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Amenorrhö ist ein diagnostisches Kriterium der AN; sie stellt eine Anpassungsreaktion des Organismus an die verminderte Nahrungsaufnahme dar. Patientinnen wei-

sen im Akutstadium der AN niedrige LH-, FSH- und Östradiolkonzentrationen im Serum auf, vergleichbar denen im präpubertären Stadium (Herpertz-Dahlmann 1993). Neben der verminderten Produktion der Gonadotropine verändert sich auch ihr Sekretionsmuster. Patientinnen mit AN weisen häufig ein infantiles Muster auf, d. h., LH wird fast ausschließlich während der Nachtstunden sezerniert. Nach ausreichender Gewichtszunahme entwickeln die Patientinnen zuerst ein pubertäres und dann ein adultes Muster mit sowohl nächtlicher als auch tagsüber erfolgenden Pulsationen. Eine längere Krankheitsdauer ist mit einer langsameren Normalisierung der LH-Sekretion verbunden. Vermutlich führt eine defizitäre und dysrhythmische Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) zur Verminderung der Gonadotropinsekretion. An der Regulation der GnRH-Ausschüttung ist eine Vielzahl von Neurotransmittern (z. B. GABA, Dopamin, Noradrenalin, Glutamat) und Neuropeptiden (z. B. NPY, β-Endorphin) beteiligt. Viele dieser Systeme werden durch Starvation beeinflusst. Die genauen Mechanismen, die während der akuten AN zu einer Verminderung der GnRH-Sekretion führen, sind bisher nicht geklärt. Im Vergleich zur AN ist bei der BN eine Dysfunktion der HHG-Achse seltener und weniger stark ausgeprägt; allerdings haben auch 40% der bulimischen Patientinnen einen gestörten menstruellen Zyklus.

Eine längerfristige und ausreichende Gewichtsrestitution bei normaler Nahrungsaufnahme führt bei den meisten Patientinnen zu einer vollständigen Normalisierung der Veränderungen der HHG-Achse. Für die Restitution der Menstruation scheint ein kritischer Leptingrenzwert eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung darzustellen (Holtkamp et al. 2003).

11.28.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Bei der akuten AN ist häufig ein **Hyperkortisolismus** ohne Zeichen eines Cushing-Syndroms festzustellen. Ursachen für den hohen Kortisolspiegel sind eine gesteigerte CRH-Stimulation und eine erhöhte Halbwertszeit des Kortisols. Entsprechend weisen die meisten AN-Patientinnen, aber auch nicht wenige bulimische Patientinnen, eine abnormale Suppression der Kortisolspiegel im Dexamethason-Hemmtest auf. Bis heute ist nicht vollständig geklärt, welche Mechanismen zu einer erhöhten CRH-Sekretion der anorektischen Patientinnen führen. Nicht zuletzt könnte eine Stressreaktion unterschiedlicher Genese die CRH-Produktion anregen, die ihrerseits Veränderungen in Subsystemen des Organismus (Essverhalten, Reproduktion, Wachstum) hervorruft. Im Verlauf der Gewichtsrehabilitation bzw. mit Besserung des Essverhaltens normalisieren sich die Kortisolspiegel bei der Mehrzahl der essgestörten Patientinnen (Herpertz-Dahlmann 1993). Eine anhaltend fehlende Suppression der Kortisolspiegel durch Dexamethason nach erfolgter Gewichtsrehabilitation ist mit einer schlechteren Prognose der Erkrankung verbunden (Herpertz-Dahlmann u. Remschmidt 1990).

11.28.3 Hypothalamus-GH-IGF-1-Achse

Unter basalen Bedingungen sind die Serum-GH-Spiegel bei der AN im Akutstadium erhöht, wohingegen die Konzentrationen von IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), IGFBP-3 (IGF-bindendes Protein 3) und des GH-bindenden-Proteins erniedrigt sind. Die genauen Mechanismen, die zur Erhöhung der GH-Werte führen, sind nicht vollständig geklärt. Vermutlich liegt eine gestörte Regulation der hypophysären GH-Sekretion auf hypothalamischer Ebene vor (erhöhte GHRH-Ausschüttung bei reduziertem Somatostatintonus; Munoz u. Argente 2002). Weiterhin könnte ein vermindertes negatives Feedback von IGF-1 zur Erhöhung der GH-Spiegel beitragen. In den meisten Fällen reicht eine geringgradige Gewichtszunahme aus, um den GH-Spiegel zu normalisieren. Für das Erreichen normaler IGF-1-Konzentrationen ist eine fortgeschrittene Gewichtsrehabilitation notwendig. Die Verminderung von IGF-1 und IGFBP-3 kann selbst bei erhöhten GH-Werten zu erheblichen **Beeinträchtigungen des Wachstums** führen. Nach Gewichtsrehabilitation erfolgt in der Regel ein Aufholwachstum.

Bei chronischem Krankheitsverlauf kann die Körpergröße vermindert sein. Die ernährungsbedingte Abnahme der IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel im Rahmen des Hungerzustands begünstigt zudem eine katabole Stoffwechsellage.

11.28.4 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

Bei den meisten anorektischen Patientinnen finden sich deutlich erniedrigte T3-Werte bei normalen bis leicht verminderten Konzentrationen von T4 und normwertigem TSH. Diese als **Niedriges-T3-Syndrom** beschriebene Auffälligkeit lässt sich auch bei anderen chronischen Erkrankungen mit Gewichtsreduktion beobachten und stellt eine physiologische Reaktion auf den Starvationszustand dar. Niedrige T3-Spiegel helfen dem Organismus, den Energieumsatz zu drosseln und minimieren den Proteinkatabolismus im Muskelgewebe. Häufige klinische Anzeichen des niedrigen T3-Spiegels sind Bradykardie, Hypothermie, Haarausfall und trockene Haut. Niedrige T3-Konzentrationen und deren klinische Korrelate bilden sich im Verlauf der Gewichtsrehabilitation anorektischer Patienten vollständig zurück und bedürfen somit keiner Behandlung mit Schilddrüsenhormonen. Bulimische Patientinnen haben überwiegend normale Schilddrüsenwerte.

11.28.5 Knochenstoffwechsel

Bei mehr als 90% der anorektischen Patienten lässt sich eine Verminderung der Knochendichte und -masse feststellen. Als Ursachen hierfür werden eine starvationsbedingte Verminderung von Östrogen, IGF-1, IGFBP und Leptin, eine Erhöhung von Kortisol sowie ein Mangel der für den Knochenstoffwechsel essenziellen Nährstoffe diskutiert (Heer et al. 2002). Der Krankheitsbeginn der adoleszenten AN fällt in eine kritische Phase des Knochenaufbaus. Etwa 50% der vom Organismus während des gesamten Lebens produzierten Knochenmasse werden kurz vor und während der Pubertät gebildet. Die langfristige Gewichtsrehabilitation ist die wichtigste Maßnahme zur Verhinderung einer dauerhaft reduzierten Knochendichte und eines erhöhten Frakturrisikos. Die Substitution von Östrogenen hat sich bisher als nicht wirksam in der Behandlung von Knochendichteminderungen anorektischer Patienten erwiesen. Bei 85% aller anorektischen Patientinnen, die als weitgehend gesundet – einschließlich Wiederauftreten der Menstruation und Gewichtsrehabilitation – anzusehen waren, blieb die unzureichende Knochendichte bestehen.

11.29 Bedeutung psychosozialer Faktoren

Neben genetischen Faktoren spielen auch familiäre (d. h. erziehungsbedingte) und soziokulturelle Faktoren für die Genese der Essstörung eine bedeutsame Rolle.

Die »Genträger« Mutter und Vater sind gleichzeitig auch Mitgestalter der kindlichen Umwelt, sodass genetische und umweltbedingte Einflüsse eng ineinander greifen. Mütter anorektischer Patienten gaben häufiger als die gesunder Kontrollpersonen an, dass sie sich fast ausschließlich der Kindererziehung gewidmet hätten und keiner anderen Tätigkeit nachgingen. Sie wiesen darüber hinaus mehr ängstlich-vermeidende Persönlichkeitszüge auf und ähnelten damit ihren Töchtern. Diese hatten schon als Kleinkinder erhebliche Schwierigkeiten in Trennungssituationen und waren beim ersten »Auswärtsschlafen« (z. B. bei Großeltern oder Freunden) signifikant älter als gesunde weibliche Kontrollpersonen (Shoebridge u. Gowers 2000).

Obwohl in den letzten Jahren sexueller Missbrauch als spezifischer ätiologischer Faktor für die Entwicklung einer Essstörung diskutiert wurde, zeigt die Mehrzahl kontrollierter Studien, dass das Risiko essgestörter Frauen, einen Missbrauch erlitten zu haben, dem von Frauen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen entspricht. Demnach muss ein sexueller Missbrauch in Kindheit oder Jugend eher als unspezifischer denn als spezifischer Risikofaktor einer Essstörung angesehen werden. Chronischer sexueller Missbrauch in der Kindheit bulimischer Patientinnen scheint allerdings die Prognose der Essstörung zu verschlechtern und führt zu sog. »biologischen Narben«, d. h. einer Störung der HPA-Achse und des serotonergen Systems (Steiger et al. 2001).

Für den Einfluss soziokultureller Faktoren sprechen

- die hohe Prävalenz der Essstörungen in der westlichen Welt gegenüber anderen Kulturkreisen,
- das erhöhte Auftreten bei Einwanderern in diese Länder gegenüber der Prävalenz in den Heimatregionen,
- die Zunahme in den letzten Jahrzehnten und
- die immer noch vorhandene höhere Prävalenz in Mittel- und Oberschichten sowie bei Risikogruppen (Sportler, Models).

Junge Frauen unterliegen dem Druck des Schlankheitsideals mehr als ihre männlichen Altersgenossen, sodass u. a. auch kulturelle Einflüsse eine Erklärung für die Häufung von Essstörungen beim weiblichen Geschlecht liefern.

Box

Es wird vermutet, dass Diät und Fasten zu einer »Entgleisung« des genetisch bedingten vulnerablen neuroendokrinologischen und Neurotransmittersystems führen, die weitere Komplikationen (z. B. komorbide Symptomatik, Körperschemastörung, körperliche Hyperaktivität) nach sich zieht, sodass sich ein Circulus vitiosus mit der Folge einer chronifizierten Essstörung ergeben kann. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sind daher dringend erforderlich (Herpertz-Dahlmann u. Hebebrand 2007).

Literatur

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edn). American Psychiatric Association, Washington, DC

Audenaert K, Van Laere K, Dumont F et al (2003) Decreased 5-HT2A receptor binding in patients with anorexia nervosa. J Nucl Med 44: 163–169

Bailer UF, Price JC, Meltzer CC et al (2004) Altered 5-HT(2A) receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. Neuropsychopharmacology 29(6): 1143–1155

Bailer UF, Frank GK, Henry SE et al (2005) Altered brain serotonin 5-HT1A receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl11C]WAY-100635. Arch Gen Psychiatry 62(9): 1032–1041

Bailer UF, Frank GK, Henry SE et al (2007) Exaggerated 5-HT1A but normal 5-HT2A receptor activity in individuals with anorexia nervosa. Biol Psychiatry 61(9): 1090–1099

Bayless JD, Kanz JE, Moser DJ, McDowell BD, Bowers WA, Andersen AE, Paulsen JS (2002) Neuropsychological characteristics of patients in a hospital-based eating disorder program. Ann Clin Psychiatry 14: 203–207

Bergen AW, van den Bree, MB, Yeager M et al (2003) Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33–36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. Mol Psychiatry 8: 397–406

Bulik CM, Devlin B, Bacanu SA et al (2003) Significant linkage on chromosome 10p in families with bulimia nervosa. Am J Hum Genet 72: 200–207

Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR (1993) A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 50: 975–990

Currin L, Schmidt U, Treasure J, Jick H (2005) Time trends in eating disorder incidence. Br J Psychiatry 186: 132–135

Ellison Z, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J (1998) Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. Lancet 352: 1192

Exner C, Hebebrand J, Remschmidt H et al (2000) Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa. Mol Psychiatry 5: 476–481

Fava M, Copeland PM, Schweiger U, Herzog DB (1989) Neurochemical abnormalities of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Am J Psychiatry 146: 963–971

Frank GK, Kaye WH, Meltzer CC, Price JC, Greer P, McConaha C, Skovira K (2002) Reduced 5-HT2A receptor binding after recovery from anorexia nervosa. Biol Psychiatry 52: 896–906

Glass MJ, Billington CJ, Levine AS (1999) Opioids and food intake: distributed functional neural pathways? Neuropeptides 33: 360–368

Godart NT, Flament MF, Perdereau F, Jeammet P (2002) Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: a review. Int J Eat Disord 32: 253–270

Gordon CM, Dougherty DD, Fischman AJ et al (2001) Neural substrates of anorexia nervosa: a behavioral challenge study with positron emission tomography. J Pediatr 139(1): 51–57

Gorwood P, Ades J, Bellodi L et al (2002) The 5-HT(2A)-1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. Mol Psychiatry 7: 90–94

Hebebrand J, Fichter M, Gerber G et al (2002) Genetic predisposition to obesity in bulimia nervosa: a mutation screen of the melanocortin-4 receptor gene. Mol Psychiatry 7: 647–651

Hebebrand J, Geller F, Dempfle A et al (2004) Binge-eating episodes are not characteristic of carriers of melanocortin-4 receptor gene mutations. Mol Psychiatry 9: 796–800

Heer M, Mika C, Grzella I, Drummer C, Herpertz-Dahlmann B (2002) Changes in bone turnover in patients with anorexia nervosa during eleven weeks of inpatient dietary treatment. Clin Chem 48: 754–760

Herpertz-Dahlmann B (1993) Essstörungen und Depression in der Adoleszenz. Hogrefe, Göttingen

Herpertz-Dahlmann B (2003) Essstörungen. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A (Hrsg) Entwicklungspsychiatrie. Schattauer, Stuttgart, S 668–693

Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J (2007) Esstörungen. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A (Hrsg) Entwicklungspsychiatrie, 2. Aufl. Schatter, Stuttgart, im Druck

Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H (1990) The prognostic value of the dexamethasone suppression test for the course of anorexia nervosa – comparison with depressive diseases Z Kinder Jugendpsychiatr 18: 5–11

Herpertz-Dahlmann B, Muller B, Herpertz S, Heussen N, Hebebrand J, Remschmidt H (2001) Prospective 10-year follow-up in adolescent anorexia nervosa – course, outcome, psychiatric comorbidity, and psychosocial adaptation. J Child Psychol Psychiatry 42: 603–612

Hill K, Bucuvalas J, McClain C, Kryscio R, Martini RT, Alfaro MP, Maloney M (2000) Pilot study of growth hormone administration during the refeeding of malnourished anorexia nervosa patients. J Child Adolesc Psychopharmacol 10: 3–8

Hinney A, Friedel S, Remschmidt H, Hebebrand J (2004) Genetic risk factors in eating disorders. Am J Pharmacogenomics 4: 209–223

Hoek HW (2006) Incidence, prevalence and mortality of anorexia and other eating disorders. Curr Opin Psychiatry 19: 389–394

Holtkamp K, Mika C, Grzella I, Heer M, Pak H, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B (2003) Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa. Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. J Neural Transm 110: 427–435

Holtkamp K, Hebebrand J, Mika C, Heer M, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B (2004) High serum leptin levels subsequent to weight gain predict renewed weight loss in patients with anorexia nervosa. Psychoneuroendocrinology 29(6): 791–797

Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand K, Mika C, Kratzsch J, Hebebrand J (2006) Physical activity and restlessness correlate with leptin levels in patients with adolescent anorexia nervosa. Biol Psychiatry 60(3): 311–313

Kaye WH, Greeno CG, Moss H et al (1998) Alterations in serotonin activity and psychiatric symptoms after recovery from bulimia nervosa. Arch Gen Psychiatry 55: 927–935

Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC et al (2001) Altered serotonin 2A receptor activity in women who have recovered from bulimia nervosa. Am J Psychiatry 158:1152–1155

Kerem NC, Katzman DK (2003) Brain structure and function in adolescents with anorexia nervosa. Adolesc Med 14: 109–118

Klump KL, Kaye WH, Strober M (2001) The evolving genetic foundations of eating disorders. Psychiatr Clin N Am 24: 215–225

Kojima S, Nagai N, Nakabeppu Y et al (2005) Comparison of regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa before and after weight gain. Psychiatry Res 140(3): 251–258

Lauer CJ, Gorzewski B, Gerlinghoff M, Backmund H, Zihl J (1999) Neuropsychological assessments before and after treatment in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. J Psychiatr Res 33: 129–138

Levine LR, The Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group (1992) Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. Arch Gen Psychiatry 49: 139–147

Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG et al (1998) A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. Arch Gen Psychiatry 55: 603–610

Lucas AR, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (1999) The ups and downs of anorexia nervosa. Int J Eat Disord 26: 397–405

Martin GC, Wertheim EH, Prior M, Smart D, Sanson A, Oberklaid F (2000) A longitudinal study of the role of childhood temperament in the later development of eating concerns. Int J Eat Disord 27: 150–162

Monteleone P, Martiadis V, Rigamonti AE, Fabrazzo M, Giordani C, Muller EE, Maj M (2005) Investigation of peptide YY and ghrelin responses to a test meal in bulimia nervosa. Biol Psychiatry 57(8): 926–931

Munoz MT, Argente J (2002) Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. Eur J Endocrinol 147: 275–286

Neumark-Sztainer D, Hannan PJ (2000) Weight-related behaviors among adolescent girls and boys: results from a national survey. Arch Pediatr Adolesc Med 154: 569–577

Nicholls D, Viner R (2005) Eating disorders and weight problems. Br Med J 330: 950–953

Nozoe S, Naruo T, Yonekura R et al (1995) Comparison of regional cerebral blood flow in patients with eating disorders. Brain Res Bull 36: 251–255

Practice Guideline for the Treatment of Patients with Eating Disorders (revision) (2000) American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. Am J Psychiatry 157(1): 1–39

Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J (2007) A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. Psychol Med. 30: 1–12

Rosenkranz K, Hinney A, Ziegler A et al (1998) Systematic mutation screening of the estrogen receptor beta gene in probands of different weight extremes: identification of several genetic variants. J Clin Endocrinol Metab 83: 4524–4527

Sainsbury A, Cooney GJ, Herzog H (2002) Hypothalamic regulation of energy homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 16: 623–637

Shoebridge P, Gowers SG (2000) Parental high concern and adolescent-onset anorexia nervosa. A case-control study to investigate direction of causality. Br J Psychiatry 176: 132–137

Steiger H, Gauvin L, Israel M, Koerner N, Ng Ying Kin NM, Paris J, Young SN (2001) Association of serotonin and cortisol indices with childhood abuse in bulimia nervosa. Arch Gen Psychiatry 58: 837–843

Steinglass J, Walsh BT (2006) Habit learning and anorexia nervosa: a cognitive neuroscience hypothesis. Int J Eat Disord 39(4): 267-275

Stoving RK, Hangaard J, Hansen-Nord M, Hagen C (1999) A review of endocrine changes in anorexia nervosa. J Psychiatr Res 33: 139–152

Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W (2000) Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. Am J Psychiatry 157: 393–401

Swayze VW 2nd, Andersen AE, Andreasen NC, Arndt S, Sato Y, Ziebell S (2003) Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. Int J Eat Disord 33: 33–44

Tanaka M, Nakahara T, Muranaga T et al (2006) Ghrelin concentrations and cardiac vagal tone are decreased after pharmacologic and cognitive-behavioral treatment in patients with bulimia nervosa. Horm Behav 50(2): 261–265

Tiihonen J, Keski-Rahkonen A, Lopponen M et al (2004) Brain serotonin 1A receptor binding in bulimia nervosa. Biol Psychiatry 55(8): 871–873

Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C (2001) Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. J Endocrinol Invest 24: 19–21

Uher R, Treasure J (2005) Brain lesions and eating disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(6): 852–857

Uher R, Murphy T, Brammer MJ et al (2004) Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. Am J Psychiatry 161(7): 1238–1246

Uher R, Murphy T, Friederich HC et al (2005) Functional neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating-disordered women. Biol Psychiatry 58(12): 990–997

Wade TD, Bulik CM, Neale M, Kendler KS (2000) Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. Am J Psychiatry 157: 469–471

Wagner A, Ruf M, Braus DF, Schmidt MH (2003) Neuronal activity changes and body image distortion in anorexia nervosa. Neuroreport 14(17): 2193–2197

Wagner A, Greer P, Bailer UF et al (2006) Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. Biol Psychiatry 59(3): 291–293

Walsh BT, Kaplan AS, Attia E et al (2006) Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. JAMA 295(22): 2605–2612

Walters EE, Kendler KS (1995) Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. Am J Psychiatry 152: 64–71

Westberg L, Bah J, Rastam M et al (2002) Association between a polymorphism of the 5-HT2C receptor and weight loss in teenage girls. Neuropsychopharmacology 26: 789–793

Schlafstörungen

Axel Steiger

11.30 Grundbegriffe und Einteilung

Schlaf ist kein Zustand der Ruhe, sondern ein **aktiver Prozess.** Die Aktivität des Gehirns, der endokrinen Systeme und der peripheren Organe verändern sich während des Schlafs nach charakteristischen Mustern. Die Schlafpolygraphie – verkürzt Schlaf-Elektroenzephalogramm (Schlaf-EEG) – und nächtliche Blutabnahmen zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Hormonen sind die beiden wichtigsten Methoden, um die elektrophysiologische bzw. neuroendokrine Aktivität während des Schlafs bei gesunden Probanden und bei Patienten zu untersuchen.

Im Schlaf-EEG junger gesunder Probanden findet sich ein zyklischer Wechsel von Episoden des Non-REM- und des REM-Schlafs (*rapid eye movement*, Traumschlaf). Je eine Non-REM- und eine REM-Periode bilden zusammen einen Schlafzyklus von ca. 90–120 min Dauer. Während einer Nacht werden in der Regel 3–5 Schlafzyklen durchlaufen. Die erste Non-REM-Episode enthält das Maximum an Tiefschlaf, d. h. den größten Anteil der Schlafstadien 3 und 4 bei visueller Auswertung des Schlaf-EEG nach Rechtschaffen und Kales (1968) oder das Maximum an langsamwelliger Aktivität in der Spektralanalyse des EEG. Die erste REM-Periode ist die kürzeste. Im Verlauf der Nacht nimmt die Dauer der REM-Perioden kontinuierlich zu. Wachstumshormon (*growth hormone*, GH) und Kortisol zeigen in etwa spiegelbildliche Sekretionsmuster mit Maxima in der ersten bzw. in der zweiten Nachthälfte (▶ 11.33).

Der Schlaf unterliegt einem homöostatischen Prozess. Die Bereitschaft zu schlafen ist Folge der vorangegangenen Wachzeit bzw. vorangegangener synaptischer Aktivität. Daneben wird die Schlafbereitschaft durch einen zirkadianen Prozess bestimmt und fluktuiert daher während 24 h (Borbély 1998; Obál u. Krueger 2003). Das Zusammenspiel zwischen elektrophysiologischer und neuroendokriner Aktivität sowie den peripheren Organen kann durch endokrine wie exogene Faktoren verändert werden und so zu **Schlafstörungen** führen. So resultiert beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom aus einer Störung im Bereich der Atmung eine Fraktionierung der Schlafstruktur. Beim Restless-legs-Syndrom liegt eine motorische Störung vor, die Ein- und Durchschlafen beeinträchtigt. Bei der Narkolepsie ist die Schlafregulation per se gestört.

Die Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (Schramm u. Riemann 1995) unterscheidet 60 verschiedene Schlafstörungen. Nach DSM IV (*American Psychiatric Association* 1994) werden als primäre Schlafstörungen diejenigen angesehen, bei denen endogene Veränderungen der Schlaf-Wach-Regulation angenommen werden. Davon werden die Schlafstörungen abgegrenzt, die mit psychiatrischen und körperlichen Erkrankungen oder Substanzabusus einhergehen. Bei den primären Schlafstörungen werden **Dyssomnien** und **Parasomnien** unterschieden. Dyssomnie wird definiert als Störung des Einschlafens oder des Durchschlafens oder als vermehrte Schläfrigkeit. Parasomnien sind Störungen von Arousal und Stadienwechsel (◘ Box).

Box

Dyssomnien

Die häufigste unter den Dyssomnien ist die **primäre Insomnie**, gekennzeichnet durch anhaltende Schwierigkeiten ein- und/oder durchzuschlafen. Ein Problem in der Abgrenzung zwischen gestörtem und normalem Schlaf besteht darin, dass objektive Kriterien der Insomnie, etwa bestimmte Schlaf-EEG-Veränderungen, bisher nicht definiert sind. Dies ist v. a. durch das Fehlen von Normdaten über den Schlaf gesunder Personen zu erklären. Es fehlen Erhebungen der Schlaf-EEG-Parameter ausreichend großer Gruppen gesunder Probandinnen und Probanden verschiedener Alterskohorten. Bis dieser Mangel vielleicht eines Tages behoben sein wird, beruht diese Diagnose definitionsgemäß allein auf subjektiven Kriterien.

Das **Schlafapnoe-Syndrom** ist gekennzeichnet durch wiederholte Verengungen der oberen Luftwege, die zu einer zunehmenden Abnahme des Blutsauerstoffgehalts führen. Infolgedessen kommt es zu kurzen Aufwachereignissen und dadurch zur Beendigung der Verengung der Atemwege. Die Folge ist eine deutliche Fragmentation des Schlafs und eine Verringerung des Tiefschlafs.

Die **Narkolepsie** gilt als Störung der REM-Schlaf-Regulation. Das Schlaf-Wach-Verhalten über 24 h sowie die Schlafarchitektur zeigen mehrere Auffälligkeiten. Hauptsymptome der Narkolepsie sind Kataplexie (Verlust des Tonus der Skelettmuskulatur infolge affektiver Auslenkung wie Freude oder Ärger) und erhöhte Tagesmüdigkeit, die oft zu Schlafattacken am Tag führt. Im Schlaf-EEG dieser Patienten finden sich häufig so genannte Sleep-onset-REM-Episoden, d. h. Episoden von REM-Schlaf innerhalb der ersten 10 min nach Schlafbeginn, häufiges Erwachen und eine Fragmentierung des REM-Schlafs.

Das **Restless-legs-Syndrom** ist durch unangenehme Empfindungen (Dysästhesien oder Parästhesien) der Extremitäten, v. a. der Beine gekennzeichnet, die bei Ruhe am Abend auftreten und das Ein- und Durchschlafen behindern.

Parasomnien

Zu den Parasomnien gehören **Schlafwandeln**, **Alpträume**, **Schlaflähmung** (das Erleben motorischer Hemmung während des Einschlafens oder des Aufwachens) und die **REM-Schlaf-Verhaltensstörung** (motorische Aktivität während der REM-Perioden infolge mangelnder Hemmung der Motorik, einhergehend mit dem Risiko von Eigen- und Fremdverletzung).

Schlafstörungen sind ein häufiges Leitsymptom vieler psychiatrischer Erkrankungen. Besonders ausführlich ist der gestörte **Schlaf bei affektiven Erkrankungen** dokumentiert. Zirka 90% der Patienten mit der akuten Episode einer Depression weisen eine Insomnie auf, ca. 10% eine Hypersomnie.

Zu den Schlaf-EEG-Veränderungen von Patienten mit Depression gehören:

- eine Disinhibition des REM-Schlafs, d.h. verkürzte REM-Latenz, überproportionale Dauer der ersten REM-Periode, erhöhte REM-Dichte (vermehrte Anzahl schneller Augenbewegungen während der REM-Perioden),
- eine Verminderung von Tiefschlaf (bei jüngeren Patienten Verschiebung der größten Menge von Tiefschlaf vom ersten in den zweiten Schlafzyklus),
- eine gestörte Schlafkontinuität (verlängerte Einschlaflatenz, häufiges intermittierendes Erwachen, Früherwachen).

11.31 Epidemiologie, Genetik

Die Angaben über die Häufigkeit der **primären Insomnie** sind zwischen verschiedenen Studien höchst uneinheitlich (6–22% der Bevölkerung). Die Ermittlung der Stichtagsprävalenz von Insomnien in deutschen Allgemeinarztpraxen ergab, dass 26,5% der Patienten, die einen Hausarzt aufsuchten, die Kriterien für Insomnie erfüllten (Wittchen et al. 2001). Gut dokumentiert ist ein Anstieg der Insomnie während des Alterns (Bliwise 1993). Mit der Chronifizierung einer Insomnie geht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression einher.

11

In einer Studie an jungen gesunden Zwillingen wurde ein deutlicher genetischer Einfluss auf die Schlafstadien 2, 3 und 4 sowie für die REM-Dichte gefunden (Linkowski 2002). 35% der Patienten einer Stichprobe mit Insomnie wiesen eine positive Familienanamnese für Schlafstörungen auf (Bastien u. Morin 2000). Eine genetische Grundlage der Veranlagung für **Alpträume** wurde in einer Zwillingsstudie gezeigt (Hublin et al. 1999). Bei dem gleichen Kollektiv wurde auch ein genetischer Einfluss auf **Schlafwandeln** gezeigt (Hublin et al. 1997). Zwischen Schlafwandeln und dem humanen Leukozytenantigen (HLA) DQB1*0501 wurde eine enge Assoziation beschrieben (Lecendreux et al. 2003). Assoziationen mit **HLA-Genen** wurden auch für die **REM-Schlaf-Verhaltensstörung** und das sehr seltene **Kleine-Levin-Syndrom** gefunden, ein Symptomkomplex, der periodische Hypersomnien einschließt (Franken u. Tafti 2003).

Vom **Restless-legs-Syndrom** sind etwa 6% der erwachsenen Bevölkerung betroffen. Es werden eine idiopathische und eine symptomatische Form unterschieden. Letztere tritt v. a. bei Niereninsuffizienz oder Dialysebehandlung auf. 30–64% der Patienten weisen eine positive Familiengeschichte auf (Lazzarini et al. 1999). Das familiäre Restless-legs-Syndrom wird autosomal-dominant mit variabler Expression vererbt (Becker et al. 1993). Patienten mit definitiv vererbtem Restless-legs-Syndrom erkranken früher als solche mit negativer Familienanamnese (Winkelmann et al. 2000).

0,02–0,18% der Bevölkerung leiden unter **Narkolepsie.** Den vollständigen Symptomenkomplex zeigen 15% der Patienten. Sporadische Erkrankungsfälle treten häufiger auf als familiär gehäufte. Das Risiko für Erstgradangehörige wird mit 1–2% angegeben (Mignot 1998). Etwa 30% monozygote Zwillinge sind konkordant für Narkolepsie. Dies deutet auf eine erhebliche Rolle von Umweltfaktoren für die Manifestation der Erkrankung hin. Die HLA-Haplotypen des menschlichen Chromosoms 6 DQB1*0602 und DQA1*0102 werden in 90% der Patienten mit Narkolepsie, aber nur in 30% der Allgemeinbevölkerung gefunden (Kadotani et al. 1998).

Die erste Schlafstörung, für die eine Genmutation gezeigt wurde, ist die **fatale familiäre Insomnie.** Diese seltene neurodegenerative Erkrankung wird durch eine Punktmutation im Prionproteingen verursacht und führt zur Degeneration spezifischer Hypothalamuskerne (Lugaresi et al. 1986). Eine weitere seltene Erkrankung ist das familiäre Syndrom der **Schlafphasenvorverlagerung**, bei dem Schlaf und zirkadiane Rhythmen um bis zu vier Stunden früher als bei Gesunden auftreten. Bei einer betroffenen Familie wurde eine Punktmutation im Gen *per-2* gefunden (Toh et al. 2001).

11.32 Schlafregulierende Substanzen

Schlaf ist a priori kein umfassendes Phänomen des gesamten Gehirns, sondern ein lokales Phänomen einzelner Neuronenverbände, in denen Schlaf durch schlafregulierende endogene Substanzen (Schlaffaktoren) vermittelt wird. Einer Reihe den Wachzustand fördernder Faktoren steht eine kleinere Zahl schlaffördernder Substanzen unterschiedlicher Natur (biogene Amine, Prostaglandine, Cytokine, Neuropeptide) gegenüber. Entsprechend seiner essenziellen Bedeutung für das Überleben des Organismus wird Schlaf multifaktoriell reguliert. Weder gibt es ein einzelnes übergeordnetes schlafregulierendes Zentrum noch einen einzelnen Faktor, ohne den Schlaf nicht möglich wäre. Aus klinischen Beobachtungen mit Läsionen unterschiedlicher Lokalisation lässt sich schließen, dass wohl sämtliche Neuronenverbände im Gehirn in der Lage sind, Schlaf zu generieren (Obál u. Krueger 2003). Im Folgenden werden die wichtigsten bisher identifizierten körpereigenen schlafregulierenden Substanzen dargestellt.

11.32.1 Steuerung der REM-Zyklen

Der zyklische Wechsel von Episoden des Non-REM- und des REM-Schlafs wird auf die reziproke Interaktion monoaminerger **REM-off-** und cholinerger **REM-on-Neurone** des Hirnstamms zurückgeführt. Im Einzelnen wurde hierzu folgendes Modell der Abfolge neuronaler Ereignisse erarbeitet: Im Wachzustand zeigen die serotonergen Neurone der dorsalen Raphekerne und die noradrenergen Neurone des Locus coeruleus höchste Entladungsraten. In den mesopontinen cholinergen Kernen werden die REM-on-Neurone durch die erhöhte Serotoninfreisetzung im Wachzustand gehemmt. Einschlafen geht mit einer allmählich absinkenden Entladungsrate serotonerger und noradrenerger Neurone einher, bis diese im REM-Schlaf nicht mehr feuern. Dies führt zu einem Absinken der Freisetzung von Serotonin aus serotonergen Synapsen in den laterodorsalen und pedunkulopontinen tegmentalen Kernen. Infolgedessen werden die in diesen Kerngebieten liegenden cholinergen REM-on-Neurone enthemmt und beginnen sich zu entladen. Allerdings ist noch nicht abschließend erklärt, welche Mechanismen die REM-Zyklen beginnen und enden lassen (Thakkar et al. 1998).

11.32.2 Adenosin

Adenosin entsteht im Gewebestoffwechsel durch Hydrolyse aus Adenosintriphosphat (ATP). Erste Hinweise auf eine Rolle von Adenosin in der Schlafregulation ergaben Experimente, die Anstiege von Schlafdauer und/oder Tiefschlaf nach intrazerebraler oder systemischer Gabe von Adenosin und Adenosinagonisten zeigten (Benington et al. 1995). Umgekehrt sind die weit verbreiteten Stimulanzien Koffein und Theophyllin Adenosinantagonisten. Eine Reihe neuerer Daten untermauert die Rolle von Adenosin in der Schlafregulation. Es wurde gezeigt, dass während Schlafentzug extrazelluläres Adenosin im basalen Vorderhirn und im Kortex akkumuliert und während des Erholungsschlafs wieder allmählich absinkt (Porkka-Heiskanen et al. 1997). Wahrscheinlich wirkt Adenosin auf zwei sich ergänzenden Wegen **schlaffördernd:**

1. Der Übergang von Wachzustand zu Tiefschlaf wird durch die Hemmung cholinerger und anderer die Wachheit fördernder Neurone des basalen Vorderhirns über Adenosin 1(A_1)-Rezeptoren vermittelt.
2. Adenosin enthemmt präsynaptisch GABAerge Neurone im Bereich von Area praeoptica und anteriorem Hypothalamus, die selektiv Tiefschlaf fördern (Strecker et al. 2000).

11.32.3 Orexine

Orexine (Synonym: Hypocretine) sind eine Familie peptiderger Neurotransmitter (Orexin A und B), die im lateralen Hypothalamus gebildet werden. Eine Reihe von Hinweisen aus Tiermodellen und klinischen Studien zeigt, dass bei Patienten mit **Narkolepsie** ein Orexinmangel besteht (Mayer u. Pollmächer 2003). Mäuse mit inaktiviertem Hypocretingen weisen einen narkolepsieähnlichen Phänotyp auf. Die Orexinspiegel im Liquor von Patienten mit Narkolepsie sind vermindert. Es wird postuliert, dass Orexin-Neurone eine Schlüsselrolle bei der Aufrechterhaltung des normalen Wachzustands einnehmen. Möglicherweise stabilisieren sie zudem die Kontinuität von Schlaf, indem sie sowohl mit schlaffördernden Neuronen des ventrolateralen präoptischen Kerns wie auch mit den Wachzustand fördernden Kernen (Nucleus tuberomammilaris, Locus coeruleus, dorsale Raphekerne) interagieren. Demnach dienen Orexine als Stabilisator in einem so genannten Flip-Flop-System und verhindern ein unphysiologisches rasches Wechseln zwischen Schlaf- und Wachzustand sowie das Auftreten intermediärer Zustände, wie sie bei der Narkolepsie auftreten (Saper et al. 2001).

11.32.4 Neuropeptide

Eine Reihe von Neuropeptiden ist sowohl an der Regulation der elektrophysiologischen Aktivität wie auch der Sekretion von Hormonen während des Schlafs beteiligt. Eine Schlüsselrolle nimmt hierbei – zumindest beim männlichen Geschlecht – die reziproke Interaktion zwischen den Schlüsselhormonen des somatotropen Systems ein: Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH, *growth hormone releasing hormone*), Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System) und Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH).

Wachstumshormon-Releasing-Hormon

Die hypothalamische GHRH-mRNS unterliegt einem zirkadianen Rhythmus. Bei der Ratte, einem nachtaktiven Tier, treten ihre höchsten Konzentrationen zusammen mit der höchsten Schlafbereitschaft zu Beginn der Lichtperiode auf. Die Konzentrationen an GHRH im Ratten-Hypothalamus variieren schlafabhängig und sind am Morgen niedrig, steigen am Nachmittag an mit einem Maximum beim Übergang von der Licht- in die Dunkelperiode, um dann während der Nacht abzufallen. Die sehr großen »Supermäuse« verbringen mehr Zeit im Schlaf, insbesondere im REM-Schlaf, als normale Kontrolltiere. Bei Zwergratten und bei Zwergmäusen mit verminderter zentraler GHRH-Konzentration bzw. gestörtem GHRH-Rezeptor ist die Menge an Schlaf gegenüber Kontrolltieren vermindert.

GHRH-Antagonisten führen bei der Ratte zu einem Absinken von Non-REM-Schlaf. In Zellkulturen vom Hypothalamus der Ratte nahmen die Calciumspiegel GABAerger Neurone unter Perfusion mit GHRH zu. Es wird angenommen, dass viele hypothalamische Neurone, an denen GHRH wirkt, GABAerg sind. GHRH-Antikörper hoben im Tiermodell die Schlafförderung durch Schlafentzug auf. Die hypothalamische GHRH-mRNS stieg nach Schlafentzug im Tiermodell an. Mikroinjektionen eines GHRH-Antagonisten in die Area praeoptica hemmten den Schlaf-Rebound nach Schlafentzug. Diese Daten deuten darauf hin, dass GHRH zur Schlafförderung nach Schlafentzug wesentlich beiträgt (Obál u. Krueger 2003).

Bei (männlichen) Versuchstieren aus mehreren Spezies führte die zentrale wie systemische Gabe von GHRH zum Anstieg von Non-REM- und REM-Schlaf (Obál u. Krueger 2003).

Bei jungen gesunden männlichen Probanden stiegen nach pulsatiler Gabe von GHRH Tiefschlaf und Wachstumshormon an, die nächtlichen Kortisolspiegel fielen ab. Eine schlaffördernde Wirkung von GHRH wurde in weiteren Studien an gesunden Männern verschiedener Altersgruppen und auch an männlichen Patienten mit Depression bestätigt. Die schlaffördernde Wirkung von GHRH war jedoch bei älteren Probanden geringer ausgeprägt als bei jungen. Bei gesunden und depressiven Frauen bewirkte Gabe von GHRH jedoch eine Verschlechterung der Schlafqualität und einen Anstieg der HPA-Hormone Kortisol und Kortikotropin (ACTH) (Steiger 2007).

11

Kortikotropin-Releasing-Hormon

Die Lewis-Ratte, ein Tiermodell mit verminderter Synthese und Freisetzung von CRH, weist weniger Wachzustand und mehr Tiefschlaf als Kontrolltiere auf (Opp 1997). Intrazerebroventrikuläre Gabe von CRH verminderte Tiefschlaf bei Ratten (Ehlers et al. 1986) und Kaninchen (Opp et al. 1989). Bei gesunden männlichen Probanden führte pulsatile Gabe von CRH, spiegelbildlich zu den oben beschriebenen Effekten von GHRH, zu einer Verringerung von Tiefschlaf und Wachstumshormonen und einem Anstieg von Kortisol (Steiger 2007). Eine vierwöchige Behandlung von Patienten mit Depression mit einem CRH-1-Rezeptorantagonisten führte zu einem Anstieg von Tiefschlaf und zu einer verringerten Zahl von nächtlichen Aufwachereignissen (Steiger 2007).

Somatostatin

Der Antagonist von GHRH in der Freisetzung von Wachstumshormonen ist Somatostatin. Präklinische und Humanstudien deuten darauf hin, dass Somatostatin auch in der Schlafregulation als Antagonist von GHRH wirkt und insbesondere während des Alterns, bei absinkender endogener Aktivität von GHRH, schlafstörend wirkt (Steiger 2007).

Weitere schlafregulierende Neuropeptide

Neuropeptid Y (NPY) hat GABAerge und CRH-antagonistische Eigenschaften. Sowohl tierexperimentelle wie Humanstudien zeigen eine benzodiazepinähnliche Wirkung von NPY auf den Schlaf und deuten darauf hin, dass es einen wesentlichen Einfluss auf den Zeitpunkt des Einschlafens ausübt (Ehlers et al. 1997; Steiger 2007). Weiter gibt es Hinweise, dass Galanin und Ghrelin schlaffördernd wirken (Steiger 2007).

Neben den genannten Substanzen werden u. a. auch Prostaglandine, Cytokine und neuroaktive Steroide als schlafregulierende Substanzen diskutiert (Obál u. Krueger 2003; Steiger 2007).

Das Modell der peptidergen Schlafregulation

Die hier berichteten Daten liegen dem Modell der peptidergen Schlafregulation (Abb. 11.13) zugrunde. Es wird angenommen, dass – zumindest bei gesunden Männern – zu Beginn der Nacht GHRH aktiv ist und zu den Maxima von Tiefschlaf und Wachstumshormon beiträgt. In der zweiten Nachthälfte überwiegt der Einfluss von CRH. Infolgedessen steigt Kortisol an, Tiefschlaf- und Wachstumshormon treten kaum noch auf. Eine Verschiebung des **GHRH-CRH-Quotienten** zugunsten von CRH liegt in der akuten Episode einer Depression (CRH-Überaktivität) und während des normalen Alterns (verminderte GHRH-Aktivität) vor. Beides resultiert in gleichsinnigen Veränderungen von Schlaf-EEG und nächtlicher Hormonsekretion. Neben CRH dürfte auch Somatostatin schlafstörend wirken. NPY scheint das Einschlafen zu fördern, Galanin und Ghrelin sind weitere schlaffördernde Peptide, die entweder als Kofaktoren oder als übergeordnete Faktoren zu GHRH wirken. Die Unterschiede in der Wirkung von exogenem GHRH bei Männern und Frauen deuten allerdings auf Geschlechtsunterschiede in der Schlafregulation hin.

11.33 Neuroendokrinologie

11.33.1 Hormonsekretionsmuster beim Gesunden

Wie beschrieben, ist der menschliche Schlaf nicht nur durch die typische Abfolge von Phasen des Non-REM- und des REM-Schlafs gekennzeichnet, sondern auch durch bestimmte Muster in der Sekretion einer Reihe von Hormonen. Bei jungen gesunden Probanden findet sich in der ersten Nachthälfte in relativ enger, wenn auch nicht absoluter Assoziation mit der ersten Tiefschlafphase der Gipfel in der Ausschüttung von **GH** während 24 h. Zu diesem Zeitpunkt sind die Konzentrationen der **Hormone des HPA-Systems**, Kortisol und ACTH, niedrig, um dann in der zweiten Nachthälfte in mehreren Pulsen anzusteigen und nahe zum morgendlichen Erwachen wieder ab-

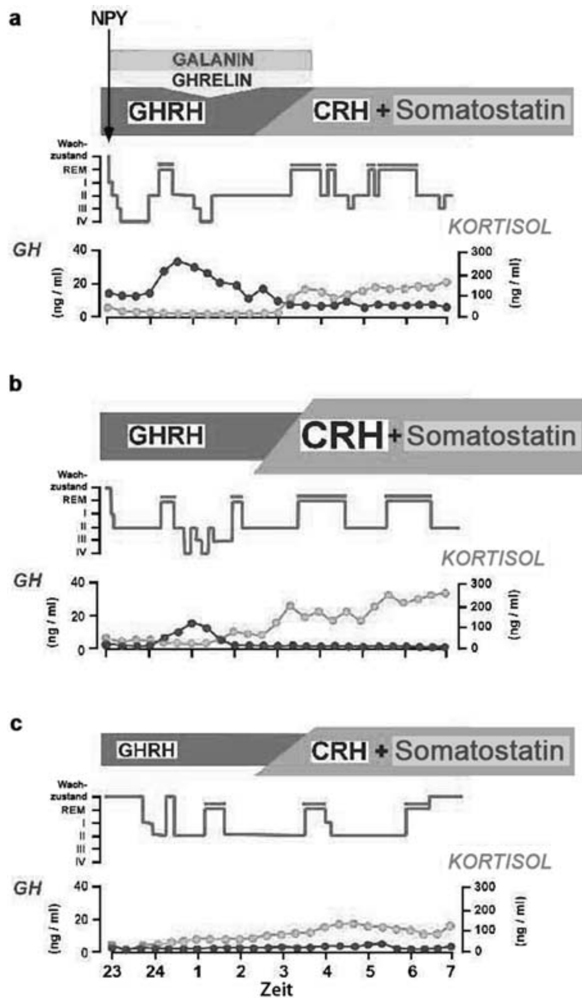


Abb. 11.13. Modell der peptidergen Schlafregulation (Abkürzungen s. Text). Charakteristische Verläufe von Schlaf-EEG, Kortisol- und GH-Sekretion eines jungen (**a**) und eines älteren (**b**) Probanden und eines Patienten mit Depression (**c**). Es wird angenommen, dass GHRH während der ersten Nachthälfte freigesetzt wird, während CRH in der zweiten Nachthälfte vorherrscht. GHRH stimuliert GH und Tiefschlaf (Schlafstadien III und IV) in der Nacht, CRH fördert Kortisol und REM-Schlaf in den Morgenstunden. NPY wirkt als Signal für den Schlafbeginn. Neben GHRH fördern auch Galanin und Ghrelin den Schlaf, wogegen Somatostatin diesen stört. Während einer depressiven Episode (CRH-Überaktivität) und infolge normalen Alterns (verminderte GHRH-Aktivität) treten ähnliche Veränderungen der schlafendokrinen Aktivität auf. Veränderungen des GHRH-CRH-Quotienten zugunsten von CRH dürften wesentlich dazu beitragen (Aus: Steiger 1995)

zusinken. Während des normalen Alterns kommt es schon ab dem dritten Lebensjahrzehnt zu einer parallelen Verringerung von Tiefschlaf und GH-Sekretion bei gleichzeitigem Anstieg des intermittierenden Wachzustands. Entsprechend ist im höheren Lebensalter die Schlaftiefe verringert, der Schlaf fraktioniert, die GH-Sekretion niedrig. Die Kortisolausschüttung ist zumindest in der ersten Nachthälfte, insbesondere zum Zeitpunkt des Nadirs, erhöht.

Prolaktin steigt nach dem Einschlafen an und zeigt sein Maximum in der Mitte oder im letzten Drittel der Nacht (Steiger 2007). **Melatonin** ist vom Wechsel zwischen Licht und Dunkel abhängig, mit Maxima während des Schlafs (Zhdanova et al. 1997). **Leptin**, das Proteinprodukt des Obese(*ob*)-Gens, wird aus Adipozyten freigesetzt und hemmt über den Hypothalamus die Nahrungsaufnahme (Elmquist et al. 1997). Die Leptinkonzentration im Serum weist einen zirkadianen Rhythmus mit einem Maximum zwischen Mitternacht und 4 Uhr auf (Licinio et al. 1997). Leptinspiegel sind bei Frauen höher als bei Männern (Deuschle et al. 1996).

Box

Zwischen der elektrophysiologischen und der neuroendokrinen Komponente des Schlafs besteht eine bidirektionale Interaktion. Die Spiegel von GH, Kortisol und ACTH sind das periphere Resultat der Aktivität der übergeordneten Releasing-Hormone GHRH für GH und CRH für die HPA-Hormone. Wie oben beschrieben sind diese Peptidhormone an der Schlafregulation beteiligt; sie wirken als Bindeglieder in der Regulation von Schlaf-EEG und nächtlicher Hormonsekretion. Entsprechend gehen Schlafstörungen mit Veränderungen der Hormonsekretion einher.

11.33.2 Hormonsekretionsmuster bei Erkrankungen

Depression

Am ausführlichsten wurde bisher die nächtliche Hormonsekretion bei Patienten mit Depression untersucht. Während der akuten Depression sind über die gesamte Nacht die ACTH- und Kortisolspiegel erhöht, GH und (bei Männern) Testosteron sind vermindert, während Prolaktin gegenüber gesunden Kontrollpersonen unverändert ist (Steiger 2007).

In einer Studie wurde die schlafendokrinologische Aktivität von Patienten mit Depression zwischen akuter Depression und Vollremission verglichen. Die Patienten waren zu beiden Zeitpunkten medikamentenfrei. Die in der akuten Depression erhöhten Kortisolspiegel sanken nach Remission ab, während die GH-Sekretion zu beiden Zeitpunkten niedrig war und die in charakteristischer Weise veränderten Schlaf-EEG-Parameter persistierten (Steiger 2007). Die Befunde deuten darauf hin, dass die Erhöhung der HPA-Hormone während der akuten Depression keine Folge der Schlaf-EEG-Veränderung ist. Das Fortbestehen von Veränderungen von Schlaf-EEG und GH-Spiegeln bei remittierten Patienten lässt sich am ehesten als biologische Narbe interpretieren, die die Stoff-

wechselstörungen der akuten Depression längerfristig widerspiegelt.

Eine Reihe von Daten deutet darauf hin, dass die Überaktivität von CRH, wie auch zu anderen Symptomen der Depression, zu den Veränderungen der schlafendokrinologischen Aktivität beiträgt. Daneben können noch die erhöhten Glucokortikoidspiegel während der Depression eine Rolle spielen, da subchronische Therapie der multiplen Sklerose mit einem Glucokortikoidagonisten zu depressionsähnlichen Veränderungen des Schlafs führt (Steiger 2007).

Da Nahrungsaufnahme und Gewicht bei Patienten mit Depression häufig verringert sind, stellt sich die Frage, ob Leptin bei affektiven Erkrankungen verändert ist. Interessanterweise fanden sich bei medikamentenfreien Patienten mit unbehandelter Depression erhöhte nächtliche Leptinspiegel (Antonijevic et al. 1998).

Schlafstörungen

Ähnlich wie bei Patienten mit Depression wurden bei Patienten mit **primärer Insomnie** erhöhte nächtliche Kortisolspiegel beschrieben (Vgontzas et al. 1998). Diese Beobachtung passt zum erhöhten Risiko dieser Patientengruppe für affektive Erkrankungen. Bei Patienten mit obstruktivem **Schlafapnoe-Syndrom** führte die nasale CPAP-Therapie (CPAP: *continous positive airway pressure*) zu einer Zunahme von GH, Tiefschlaf und REM-Schlaf, während Kortisol unverändert blieb (Cooper et al. 1995). **Narkolepsie** geht mit verringerter Prolaktinsekretion einher, während Kortisol- und Melatoninspiegel normal sind. Über GH gibt es uneinheitliche Befunde (Schulz et al. 1992). Die Leptinspiegel im Serum aus einer morgendlichen Blutentnahme waren bei Patienten mit Narkolepsie vermindert (Schuld et al. 2000). Dies könnte Folge des Mangels an Orexin bei Narkolepsie sein. Nie medikamentös behandelte Patienten mit leichtem bis mittelschwerem **Restless-legs-Syndrom** zeigten im Vergleich zu Kontrollen keine Veränderung des Schlaf-EEG und von 24-Stunden-Profilen von Kortisol, GH und Prolaktin (Wetter et al. 2002) Das familiäre Syndrom der **Schlafphasenvorverlagerung** ist eine seltene Störung mit Schläfrigkeit in den frühen Abendstunden und Früherwachen. Bei diesen Patienten wurde eine Vorverlagerung der Schlafphase um 4 h und der Melatoninrhythmen um 3–5 h gefunden (Jones et al. 1999).

Somatische Erkrankungen

Einige Studien beschreiben Veränderungen der nächtlichen Hormonsekretion bei somatischen Erkrankungen. **Blinde** leiden häufig unter gestörtem Schlaf. Patienten, die völlig lichtunempfindlich sind, sind davon stärker betroffen als solche mit einer gewissen Empfänglichkeit für Licht und weisen häufig ein Risiko für freilaufende zirkadiane Rhythmen von Melatonin, Kortisol und Schlaf auf (Skene et al. 1999). Junge männliche Patienten, die ein schweres **Schädel-Hirn-Trauma** überlebt hatten, zeigten einige Monate nach dem Unfall eine Verminderung von GH im Schlafstadium 2, während Kortisolspiegel sich nicht von Kontrollpersonen unterschieden (Frieboes et al. 1999). Wahrscheinlich führt die HPA-Überaktivität in Folge von Stress unter Intensivbehandlung und/oder die Behandlung mit Glucokortikoiden bei diesen Patienten zu ähnlichen Veränderungen, wie oben für remittierte Patienten mit Depression beschrieben. Bei **Adipositas** ist die nächtliche GH-Sekretion vermindert. Nach Gewichtsabnahme steigt GH an (Ferini-Strambi et al. 1991).

Jetlag und Schichtarbeit

Der Lebensstil der modernen Zivilisation verändert den physiologischen Schlaf-Wach-Rhythmus von Millionen Menschen. Interkontinentale Flüge, Schichtarbeit und verlängertes Wachbleiben infolge elektrischer Beleuchtung beeinflussen die schlafendokrine Aktivität deutlich. Nach einer Flugreise von Europa in die USA adaptierte sich die GH-Sekretion schnell an das veränderte Schlaf-Wach-Verhalten in der neuen Zeitzone, während die Kortisolsekretion zwei Wochen brauchte, um sich völlig anzupassen (Desir et al. 1981). Auch bei langfristiger Schichtarbeit adaptiert sich die Hormonsekretion nicht völlig an die Umkehr des Schlaf-Wach-Verhaltens. Junge Männer, die mindestens zwei Jahre durchgehend während der Nacht gearbeitet hatten, wurden mit tagaktiven Kontrollpersonen verglichen. Die Kortisolspiegel der Nachtarbeiter waren während des Schlafs am Tag erhöht, während sie in deren nächtlicher Arbeitszeit verringert waren (Weibel u. Brandenberger 1998).

Endokrine Störungen

Pathologisch verminderte oder erhöhte Sekretion von Hormonen bei endokrinen Erkrankungen geht regelmäßig mit Schlafstörungen einher, meist mit Insomnie. Bei Patienten mit **Minderwuchs** infolge angeborenen GH-Mangels fand sich weniger Tiefschlaf, aber eine längere Gesamtschlafzeit als bei gesunden Kontrollen (Åström u. Lindholm 1990). Exzessive GH-Spiegel bei **Akromegalie** führen häufig zu einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom infolge Hyperplasie des Bindegewebes der oberen Luftwege. Aber auch Patienten mit Akromegalie ohne Schlafapnoe-Syndrom leiden häufig unter Tagesschläfrigkeit und gestörter Schlafstruktur. Ein Jahr nach Adenektomie nahmen REM-Schlaf und Tiefschlaf von Patienten mit Akromegalie zu (Åström u. Trojaborg 1992). Patienten mit **Morbus Cushing** weisen exzessiv erhöhte Kortisolspiegel auf. Bei ihnen wurden eine Verminderung von Tiefschlaf und eine Disinhibition von REM-Schlaf sowie eine verlängerte Schlaflatenz beschrieben, also ähnliche Veränderungen wie bei Patienten mit Depression (Shipley et al. 1992). Im Gegensatz zu anderen endokrinen Erkrankungen gehen **Prolaktinome** mit einem isolierten Anstieg von Tiefschlaf einher (Steiger 2007).

11.34 Psychosoziale und andere Faktoren

Während der gesamten Lebensspanne zwischen Geburt und Greisenalter verändert sich die Schlafstruktur kontinuierlich (▶ 11.33). Somit ist **Altern** einer der wesentlichsten Einflussfaktoren auf den Schlaf. Entsprechend nehmen mit steigendem Alter die Schlafqualität weiter ab und der Gebrauch von Hypnotika zu (Bliwise 1993).

Subtiler sind **Geschlechtsunterschiede**: Ein höherer Anteil von Tiefschlaf bei Frauen im Vergleich zu Männern bzw. eine unterschiedliche Verteilung von EEG-Aktivität zwischen den Geschlechtern, bei der junge Frauen weniger Tiefschlaf in der zweiten Nachthälfte und einen deutlicheren Abfall von Tiefschlaf und δ-Aktivität zwischen erster und zweiter Nachthälfte im Vergleich zu jungen Männern aufwiesen sowie einen bei diesen nicht beobachteten Anstieg der σ-Aktivität während der Nacht (Steiger 2007). Erstaunlicherweise gibt es nur wenige Berichte über die Einflüsse des Menstruationszyklus, der Schwangerschaft und der Menopause auf das Schlaf-EEG der Frau. Bei jungen gesunden Frauen war der Anteil von REM-Schlaf in der frühen Follikelphase höher als in der späten Lutealphase, während der Anteil von Non-REM-Schlaf eine umgekehrte Verteilung aufwies (Driver et al. 1996). In einer Untersuchung stieg der Wachzustand schwangerer Frauen zwischen dem zweiten und dritten Trimester an, während der REM-Schlaf zwischen erstem und zweitem Trimester abnahm (Brunner et al. 1994). Ein deutlicher Abfall der EEG-Aktivität im σ-Bereich wurde bei gesunden Frauen während der Menopause gefunden, während bei Männern die Veränderungen mehr kontinuierlich auftraten (Ehlers u. Kupfer 1997).

Daneben unterliegt das Schlaf-Wach-Verhalten dem Einfluss der **natürlichen Umwelt** (Klima, Höhe) und den Bedingungen der modernen Zivilisation (Lärm, Schichtarbeit, Jetlag bei transmeridianen Reisen, verlängerte Wachzeit infolge künstlicher Beleuchtung; ▶ 11.33.2).

Bislang ist die Diskussion nicht abgeschlossen, ob viele Menschen neben einem essenziellen »Kernschlaf« weitere Zeit in einem nicht notwendigen »Luxusschlaf« verbringen oder ob die Mehrzahl der Einwohner industrialisierter Länder chronisch schlafentzogen ist und allenfalls am Wochenende oder im Urlaub ausreichend lange schläft. Manche der genannten Faktoren können zu Schlafstörungen beitragen und sollten mittels Schlafhygiene abgestellt werden. Dies dürfte im Einzelfall nicht immer möglich sein. Zu wenig Schlaf und sich daraus ergebende negative Konsequenzen für die Gesundheit sind eher kennzeichnend für sozioökonomisch benachteiligte Gesellschaftsschichten, während ausreichender Schlaf als Privileg der Bessergestellten zu werten ist. In jüngerer Zeit wurde die Hypothese formuliert, dass der in den industrialisierten Ländern weltweite epidemische Anstieg von Adipositas Folge einer zeitgleich aufgetretenen Schlafrestriktion in den modernen Gesellschaften sei (Spiegel et al. 2003).

Literatur

American Psychiatric Association (1994) DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC

Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A (1998) Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. J Psychiatr Res 32:403–410

Åström C, Lindholm J (1990) Growth hormone-deficient young adults have decreased deep sleep. Neuroendocrinology 51: 82–84

Åström C, Trojaborg W (1992) Effect of growth hormone on human sleep energy. Clin Endocrinol 36: 241–245

Bastien CH, Morin CM (2000) Familial incidence of insomnia. J Sleep Res 9: 49–54

Becker PM, Jamieson AO, Brown WD (1993) Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases. Sleep 16: 713–716

Benington JH, Kodali SK, Heller HC (1995) Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. Brain Res 692: 79–85

Bliwise DL (1993) Sleep in normal aging and dementia. Sleep 16: 40–81

Borbély AA (1998) Processes underlying sleep regulation. Horm Res 49: 114–117

Brunner DP, Münch M, Biedermann K, Huch R, Huch A, Borbély AA (1994) Changes in sleep and sleep electroencephalogram during pregnancy. Sleep 17: 576–582

Cooper BG, White JE, Ashworth LA, Alberti KG, Gibson GJ (1995) Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. Sleep 18: 172–179

Desir D, Van Cauter E, Fang VS et al (1981) Effects of »jet lag« on hormonal patterns. I. Procedures, variations in total plasma proteins, and disruption of adrenocorticotropin-cortisol periodicity. J Clin Endocrinol Metab 52: 628–641

Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD, Heuser I (1996) Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. Horm Metab Res 28: 714–717

Driver HS, Dijk DJ, Werth E, Biedermann K, Borbély AA (1996) Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. J Clin Endocrinol Metab 81: 728–735

Ehlers CL, Kupfer DJ (1997) Slow-wave sleep: do young adult men and women age differently? J Sleep Res 6: 211–215

Ehlers CL, Reed TK, Henriksen SJ (1986) Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats. Neuroendocrinology 42: 467–474

Ehlers CL, Somes C, Lopez A, Kirby D, Rivier JE (1997) Electrophysiological actions of neuropeptide Y and its analogs: new measures for anxiolytic therapy? Neuropsychopharmacology 17: 34–43

Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, Flier JS, Saper CB (1997) Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. Endocrinology 138: 839–842

Ferini-Strambi L, Franceschi M, Cattaneo AG, Smirne S, Calori G, Caviezel F (1991) Sleep-related growth hormone secretion in human obesity: effect of dietary treatment. Neuroendocrinology 54: 412–415

Franken P, Tafti M (2003) Genetics of sleep and sleep disorders. Frontiers Biosci 8: E381–E397

Frieboes RM, Müller U, Murck H, von Cramon DY, Holsboer F, Steiger A (1999) Nocturnal hormone secretion and the sleep EEG in patients several months after traumatic brain injury. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 11: 354–360

Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkila K, Koskenvuo M (1997) Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. Neurology 48: 177–181
Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M (1999) Nightmares: familial aggregation and association with psychiatric disorders in a nationwide twin cohort. Am J Med Genet 88: 329–336
Jones CR, Campbell SS, Zone SE et al (1999) Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans. Nature Med 5: 1062–1065
Kadotani H, Faraco J, Mignot E (1998) Genetic studies in the sleep disorder narcolepsy. Genome Res 8: 427–434
Lazzarini A, Walters AS, Hickey K et al (1999) Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. Movement Disord 14: 111–116
Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M (2003) HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. Mol Psychiatry 8: 114–117
Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB et al (1997) Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. Nature Med 3: 575–579
Linkowski P (2002) Genetics of sleep and sleep disorders. In: D'haenen H, den Boer JA, Willner P (eds) Biological psychiatry Vol II. Wiley, New York, pp 1295–1298
Lugaresi E, Medori R, Montagna P et al (1986) Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. New Engl J Med 315: 997–1003
Mayer G, Pollmächer T (2003) Pathogenese und Pathophysiologie der Narkolepsie. Neuroforum 4: 108–114
Mignot E (1998) Genetic and familial aspects of narcolepsy. Neurology 50: S16–S22
Obál FJr, Krueger JM (2003) Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. Frontiers Biosci 8: s520–s550
Opp MR (1997) Rat strain differences suggest a role for corticotropin-releasing hormone in modulating sleep. Physiol Behav 63: 67–74
Opp M, Obál FJr, Krueger JM (1989) Corticotropin-releasing factor attenuates interleukin 1-induced sleep and fever in rabbits. Am J Physiol 257: R528–R535
Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW (1997) Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. Science 276: 1265–1268
Rechtschaffen A, Kales A (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US Department of Health, Education and Welfare, Bethesda, MD
Saper CB, Chou TC, Scammell TE (2001) The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci 24: 726–731
Schramm E, Riemann D (1995) ICSD: Internationale Klassifikation der Schlafstörungen. Belz, Weinheim
Schuld A, Blum WF, Uhr M, Haack M, Kraus T, Holsboer F, Pollmächer T (2000) Reduced leptin levels in human narcolepsy. Neuroendocrinology 72: 195–198
Schulz H, Brandenberger G, Gudewill C et al (1992) Plasma renin activity and sleep-wake structure of narcoleptic patients and control subjects under continuous bedrest. Sleep 15: 423
Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN (1992) Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. Sleep 15: 514–518
Skene DJ, Lockley SW, Arendt J (1999) Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. Biol Signals & Receptors 8: 90–95
Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E (2003) Impact of sleep debt on physiological rhythms. Rev Neurol (Paris) 159: 11–20
Steiger A (1995) Schlafendokrinologie. Nervenarzt 66: 15–27
Steiger A (2007) Neurochemical regulation of sleep. J Psychiatr Res 41(7): 537–552
Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM et al (2000) Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. Behav Brain Res 115: 183–204
Thakkar MM, Strecker RE, McCarley RW (1998) Behavioral state control through differential serotonergic inhibition in the mesopontine cholinergic nuclei – a simultaneous unit recording and microdialysis study. J Neurosci 18: 5490–5497
Toh KL, Jones CR, He Y et al (2001) An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. Science 291: 1040–1043
Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, Stratakis CA, Kales A, Vela-Bueno A, Chrousos GP (1998) Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. J Psychosom Res 45: 21–31
Weibel L, Brandenberger G (1998) Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. J Biol Rhythms 13: 202–208
Wetter TC, Collado-Seidel V, Oertel H, Uhr M, Yassouridis A, Trenkwalder C (2002) Endocrine rhythms in patiens with restless legs syndrome. J Neurol 249: 146–151
Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, Trenkwalder C (2000) Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. Sleep 23: 597–602
Wittchen HU, Krause P, Höfler M et al (2001) NISAS-2000-die »Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study« Insomnien und Schlafstörungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. Nervenheilkunde 20: 4–16
Zhdanova IV, Lynch HJ, Wurtman RJ (1997) Melatonin: a sleep-promoting hormone. Sleep 20: 899–907

Sexuelle Funktionsstörungen

Matthias J. Müller

11.35 Überblick

Der Bereich der sexuellen Störungen umfasst neben sexuellen Funktionsstörungen auch Störungen der sexuellen Identität (z. B. Transsexualismus) und der sexuellen Orientierung und Präferenz (z. B. Paraphilien). Auf diese Störungen wird in ▶ Kap. 33 eingegangen, sofern Ergebnisse zur Pharmakotherapie vorliegen.

Die Einteilung der sexuellen Funktionsstörungen wird übereinstimmend am **Vier-Phasen-Modell** des sexuellen Reaktionszyklus (Masters u. Johnson 1970) ausgerichtet (▪ Übersicht).

Vier-Phasen-Modell des sexuellen Reaktionszyklus nach Masters und Johnson (1970)

1. Appetenz und sexuelle Näherung (Libido)
2. Erregung (Erektion und Lubrikation) und Plateauphase
3. Orgasmus (Ejakulation)
4. Entspannung

Alle Phasen können bei Männern und Frauen Störungen aufweisen. Von psychiatrischer und psychopharmakologischer Relevanz sind insbesondere Störungen der Phasen 1–3. Die Diagnostik und Therapie der sexuellen Funktionsstörungen wird ebenfalls anhand dieser Phaseneinteilung vorgenommen (▶ Kap. 33). Für Frauen und Männer werden vereinfacht dieselben Ebenen der sexuellen Funktionsstörungen konzeptualisiert, trotz der biologischen, psychologischen und sozialen Unterschiede. Darüber hinaus ist die Datenlage bei Frauen und Männern unterschiedlich.

11.36 Epidemiologie

11.36.1 Prävalenz

Angaben zur Prävalenz sexueller Funktionsstörungen sind durch ausgeprägte methodische Schwierigkeiten unsicher, verlässliche Daten zur Inzidenz fehlen gänzlich. Methodische Probleme bei der Schätzung von **Prävalenzraten** für sexuelle Funktionsstörungen sind

- die Subjektivität des Untersuchungsgegenstands,
- »Under-Reporting« wegen Tabuisierung bei Ärzten und Betroffenen (*don't ask, don't tell*),
- die Abhängigkeit der »Prävalenzen« von der Untersuchungsmethode (Spontanangaben vs. fokussierte Befragung, u. U. von Partnern),
- die Abhängigkeit von der Befragungsmotivation (Behandlungsoption, Forschungs- und Vermarktungsinteressen).

Zur Prävalenz sexueller Funktionsstörungen liegen annähernd repräsentative Erhebungen vor, die in ▪ Tab. 11.4 zusammengestellt wurden. Diese lassen die Schlussfolgerung zu, dass mindestens eine sexuelle Funktionsstörung bei etwa 25–40% der Männer und Frauen im Laufe des Lebens in relevanter Weise auftritt. Zudem lässt sich eine exponentiell altersabhängige Zunahme der Störungen feststellen (Araujo et al. 2004). Die genauesten Daten zur Prävalenz liegen wahrscheinlich derzeit im Zusammenhang mit der Einführung von Phosphodiesteraseinhibitoren zur **erektilen Dysfunktion** vor. Bezüglich der Prävalenz von erektiler Dysfunktion ergab die MMAS (*Massachussets Male Aging Study*, Feldman et al. 1994) ein erhöhtes alterskorrigiertes Risiko bei Vorliegen

- eines Diabetes mellitus (3-fach),
- einer koronaren Herzerkrankung (4-fach),
- einer Hypertonie (1,5-fach)

sowie teilweise damit korreliert bei Einnahme von

- Antidiabetika (2,5-fach),
- Antihypertensiva (1,4-fach),
- Vasodilatatoren (3,5-fach) und
- allgemein von herzwirksamen Medikamenten (2,5-fach).

11.36.2 Sexuelle Funktionsstörungen und psychiatrische Erkrankungen

Bei gleichzeitigem Vorliegen psychiatrischer Störungen erhöht sich das Risiko für sexuelle Funktionsstörungen weiter. Das Risiko für erektile Dysfunktion war mindestens 1,5-fach erhöht bei gleichzeitigem Vorliegen depressiver Symptome. Nach neueren Untersuchungen sind weitere **Risikofaktoren** für sexuelle Funktionsstörungen, insbesondere für die erektile Dysfunktion, Übergewicht und körperliche Inaktivität (Esposito et al. 2004).

Sexuelle Funktionsstörungen sind bei psychiatrischen Erkrankungen sowie bei der Behandlung mit Psychopharmaka häufig (▪ Tab. 11.5). Dabei ist zu berücksichtigen, dass valide Prävalenzdaten für sexuelle Funktionsstörungen bei unbehandelten und psychopharmakologisch behandelten psychiatrischen Störungen außer bei depressiven Störungen weitgehend fehlen und methodenabhängig sehr stark schwanken.

Tab. 11.4. Prävalenz sexueller Funktionsstörungen bei Männern und Frauen[a]

Phase des sexuellen Reaktionszyklus	Sexuelle Funktionsstörung	Prävalenz	Literatur
Appetenzstörungen	Männer: Inappetenz und sexuelle Aversion	3–15%; Zunahme in den letzten 2 Jahrzehnten	Laumann et al. 1999 Simons u. Carey 2001
	Frauen: Inappetenz und sexuelle Aversion	20–40%; häufigste sexuelle Funktionsstörung der Frau; Zunahme	
Erregung	Männer: erektile Dysfunktion (zumindest mäßig)	5–15% altersabhängig: 5–25% (18–80 J.); 30–50% (40–70 J.) <30 J: 1–5%; <45 J: 3–10%; 45–55 J.: 7–20%; 55–65 J.: 25–40%; 80 J.: 50–90% Von 25–75% der Betroffenen wird die erektile Dysfunktion als behandlungsbedürftig angesehen	Kinsey et al. 1948, 1953 Laumann et al. 1999 Feldman et al. 1994 Johannes et al. 2000 Simons u. Carey 2001 Derouet et al. 2004
	Frauen: Erregungs- und Lubrikationsstörung	5–20% altersabhängig, v. a. Lubrikationsstörungen	
Orgasmusstörungen	Männer: Ejaculatio praecox	5–40% keine eindeutige Altersabhängigkeit; häufigste sexuelle Funktionsstörung des Mannes	Kinsey et al. 1948, 1953 Laumann et al. 1999 Simons u. Carey 2001 Jannini et al. 2002
	Männer: Ejaculatio retarda und Anejakulation	1–10% (1–2% schwer) häufiger als angenommen (meist mit verzögertem Orgasmuserleben)	
	Frauen: Orgasmushemmung und Anorgasmie	5–25% (bei etwa 10% Anorgasmie) Von 40–50% der Betroffenen wird die Orgasmusstörung als behandlungsbedürftig angesehen	
Schmerzen bei sexueller Aktivität	Männer: Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	3–5% selten Anlass für Konsultation	Masters u. Johnson 1970 Leiblum 1998
	Frauen: Vaginismus und Dyspareunie	Vaginismus: 5–8% Dyspareunie 10–15% (oft sekundär, z. B. bei Lubrikationsstörungen)	
≥ 1 sexuelle Funktionsstörung	Männer	35% (1-Jahres-Prävalenz)	Laumann et al. 1999
	Frauen	43% (1-Jahres-Prävalenz)	

[a] Die sehr großen Schwankungsbreiten erklären sich durch die unterschiedliche Methodik und Stichprobenauswahl (s. Text)

Tab. 11.5. Prävalenz sexueller Funktionsstörungen bei psychiatrischen Störungen und psychopharmakologischer Behandlung

Psychiatrische Störung[a]	Sexuelle Funktionsstörung	Prävalenzschätzung	Literatur (Auswahl)
Depressive Störungen	v. a. Libido- und Orgasmusstörungen; auch Erregungsstörungen (v. a. erektile Dysfunktion)	20–100% abhängig vom Schweregrad	Araujo et al. 1998
Schizophrenien	v. a. Libidostörungen und Orgasmusstörungen	50–100% abhängig von Symptomatik und Schweregrad	Kockott u. Fahrner 2000
Alkoholabhängigkeit Opiatabhängigkeit	v. a. Libidostörungen und erektile Dysfunktion Ejaculatio praecox	Etwa 30–50% etwa 20%	Kockott u. Fahrner 2000 Wetterling 2002
Hirnorganische Störungen (beginnende Demenz, Schädel-Hirn-Trauma)	v. a. Libidostörungen, Hypersexualität, Erregungsstörungen (v. a. erektile Dysfunktion)	20–60% 5–10% 50% (beginnende Demenz)	Wetterling 2002 (Übersicht)

Tab. 11.5. Prävalenz sexueller Funktionsstörungen bei psychiatrischen Störungen und psychopharmakologischer Behandlung (Forts.)

Psychiatrische Störung[a]	Sexuelle Funktionsstörung	Prävalenzschätzung	Literatur (Auswahl)
Psychopharmaka[b]			
Antidepressiva			
SSRI und Venlafaxin	v. a. Ejakulationsverzögerung (Männer) und Orgasmusstörungen (Frauen)	5–80% 35–45% 45–75%	Clayton et al. 2002 Montejo et al. 2001
TCA	v. a. Erektions- und Orgasmusstörungen	30–50% (seltener als unter SSRI)	Steffens et al. 1997
Reboxetin (SNRI) Duloxetin	v. a. Erektions- und Ejakulationsstörungen	Etwa 20% (seltener als unter SSRI)	Werneke et al. 2006
Mirtazapin	Geringere Häufigkeit, v. a. Libidostörungen	20–25%	Montejo et al. 2001
Bupropion	Geringere Häufigkeit	20%	Clayton et al. 2002
Moclobemid	Sehr geringe Häufigkeit	4–10%	Montejo et al. 2001
Antipsychotika			
Konventionelle hochpotente Antipsychotika (Haloperidol), Amisulprid, Zotepin, Risperidon (PRL-erhöhend)	Libido-, Erregungs- und Orgasmusstörungen	25–80% (v. a. Männer) 40–50%	Ghadirian et al. 1982 Bobes et al. 2003
Clozapin, Quetiapin, Olanzapin, Aripiprazol, Ziprasidon (nicht PRL-erhöhend)	Libido-, Erregungs- und Orgasmusstörungen	15–40% 15–50% u. U. seltener unter Quetiapin und Clozapin	Bobes et al. 2003 Hummer et al. 1999 Wirshing et al. 2002
Benzodiazepine	Dosisabhängig alle sexuellen Funktionsstörungen	?	–
Anticholinergika	Erektions- und Orgasmusstörungen	?	–

[a] Exakte Prävalenzdaten fehlen weitgehend für andere psychiatrische Störungen, es muss aber z.B. bei Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen ebenfalls von hohen Prävalenzraten für sexuelle Funktionsstörungen ausgegangen werden;
[b] auch unter verschiedensten anderen Pharmaka können sexuelle Funktionsstörungen auftreten, gehäuft unter Antihypertensiva, Lipidsenkern, Antihistaminika, Antiepileptika, Zytostatika, Steroidhormonen
SSRI selektive Sertotoninwiederaufnahmehemmer, *SNRI* selektive Noradrenalininwiederaufnahmehemmer, *PRL* Prolaktin

11.37 Neurobiologische Grundlagen

11.37.1 Genetische Einflüsse bei sexuellen Funktionsstörungen

Sexuelle Funktionen sind an genetisch determinierte biologische Mechanismen gekoppelt (Camper 2004). Durch das Geschlechtschromosom der befruchtenden Samenzelle wird bei Säugetieren normalerweise das Geschlecht festgelegt. Eine entscheidende Bedeutung kommt dabei einem Y-chromosomal gebundenen Gen zu, das die Entwicklung der Testes determiniert. Die weitere definitive Differenzierung der Gonaden erfolgt durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Gene. Ein hormonell definiertes Geschlecht gibt es nicht, da reife weibliche und männliche Säugetiere über alle Geschlechtshormone verfügen, auch wenn die Konzentrationen unterschiedlich sind. Störungen der Hormonproduktion zu sensiblen Zeitpunkten der Gehirnentwicklung führen zu Fehldifferenzierungen des reproduktiven Systems bzw. des Sexualverhaltens, wobei spezifische Erklärungen für das Auftreten von sexuellen Störungen noch nicht schlüssig vorliegen.

11.37.2 Neuroanatomische und neurophysiologische Grundlagen

Neuroanatomische, -physiologische und -endokrinologische Grundlagen für das Verständnis von sexuellen Funktionsstörungen werden im Folgenden dargestellt; die allgemeinen entwicklungsgeschichtlichen, anatomischen, physiologischen und biochemischen Grundlagen sexueller Funktionen sind einschlägigen Lehrbüchern und Publikationen zu entnehmen (Goldstein u. Traish 2005; Mulcahy 2006).

11

Zentralnervöse neuronale Strukturen (Gehirn)

Hirnstammstrukturen, Hypothalamus und weitere limbische Areale werden als wichtige Hirnregionen für die menschliche Sexualität angesehen (Meston u. Frohlich 2000).

Hirnstamm

Der **Nucleus paragigantocellularis** (nPGi) mit direkten Projektionen zu efferenten Neuronen und Interneuronen des Lumbosakralmarks (s. unten) ist beim männlichen und wahrscheinlich auch beim weiblichen Orgasmus involviert. Läsionen in diesem Bereich führen zu einer tonischen Inhibition der Orgasmusreaktion.

Von den serotonergen **Raphekernen** und dem noradrenergen **Nucleus coeruleus** sowie weiteren Kernarealen sind ebenfalls direkte Projektionen zum Lumbosakralmark nachgewiesen. Die Verbindungen zwischen Raphekernen und spinalem Ejakulationszentrum werden auch für Orgasmusstörungen unter serotonergen Medikamenten (verstärkte Inhibition) und als neurobiologische Grundlage der Ejaculatio praecox (Disinhibition) mitverantwortlich gemacht (Waldinger 2004). Das **zentrale Höhlengrau** des Mittelhirns gilt als Schaltstation für sexuell relevante Stimuli mit Afferenzen u. a. von Penis, Klitoris und Uterus.

Hypothalamus (Zwischenhirn)

Hypothalamische Regionen, v. a. **mediale präoptische Region** (MPOA) und **Nucleus paraventricularis** (PVN) zeigen weitreichende Verbindungen mit anderen Regionen des Limbischen Systems und des Hirnstamms. Läsionen in dieser Region führen zur Nichterkennung von Sexualpartnern und zur Einstellung des Kopulationsverhaltens bei männlichen Tieren und zu sexuellem Vermeidungsverhalten bei weiblichen Tieren.

Neuronen des PVN werden bei männlichen und weiblichen Ratten während genitaler Stimulation deutlich aktiviert, bei männlichen Ratten führt die Elektrostimulation dieser Region zu peniler Erektion. Die hypothalamischen Kernregionen stehen auch unter Einfluss von Neurotransmittern, wobei dopaminerge und noradrenerge Impulse eher stimulierend und serotonerge Impulse eher inhibierend auf Erektion und v. a. Ejakulation wirken (Giuliano u. Rampin 2004; Waldinger 2004). Aus den Zellen des PVN wird während sexueller Erregung, v. a. aber während oder kurz nach dem Orgasmus Oxytozin freigesetzt; intrazerebral injiziertes Oxytozin führt zu Erektionen.

Weitere Vorderhirnregionen

Bei weiblichen Tieren sind **mediale Amygdalakerne** und **Stria terminalis** in sexuelle Verhaltensweisen involviert. Mediale Amygdalakerne gelten auch bei Männern als zentrale Region für die Kontrolle von sexueller Motivation (Giuliano u. Rampin 2004). Stimulationen des **Hippokampus** können Erektionen auslösen, und die experimentelle intraoperative Stimulation der **Septumregion** bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen führte zu orgasmusartigem Erleben.

Sexuell interpretierbare sensorische Stimuli (visuell, auditiv) können als direkte Sinnesreize oder indirekt durch Erinnerungen, Phantasien usw. kortikal über Assoziationsareale verarbeitet werden. Zum anderen werden sensible genitale Stimuli über afferente spinale Bahnen im Vorderseiten- und Hinterstrang vom Genitale über Rückenmarkszentren (s. unten) an Großhirnzentren und Limbisches System, Thalamus und Hypothalamus weitergeleitet. Zentralnervöse Informationen werden über efferente spinale Bahnen im Vorderstrang zu den spinalen Reflexzentren weitergeleitet und deren reflexartiges Reaktionsmuster dadurch überformt. Verschiedene zentrale Störungen beeinflussen ebenso wie Veränderungen von Neurotransmitteraktivitäten die sexuellen Funktionen.

Rückenmark und periphere Innervation

Im Rückenmark findet sich das Centrum genitospinale, bestehend aus zwei Teilzentren, von denen aus ein »spinaler Reflexbogen« gesteuert wird: Das **Sakralmark** (**Erektionszentrum, S2–S4**) steuert die Erektion von Penis bzw. Klitoris, und Zentren im **Thorakolumbalmark** (**Ejakulationszentrum, Th11–L3**) sind für Ejakulation bzw. Kontraktionen der Scheidenmuskulatur (etwa 1/s) verantwortlich. Zur nervalen Steuerung der Genitalerregung werden Afferenzen v. a. von sensiblen Hautrezeptoren an Glans penis bzw. Klitoris und weiteren erogenen Zonen über den N. pudendus und Fasern der Nn. pelvici über die Hinterwurzeln zum Sakralmark (S2–S4) geleitet. Efferente Bahnen verlaufen über den parasympathischen N. erigens und postganglionär über den N. cavernosus. Bei Ejakulation und Orgasmus sind dieselben Efferenzen wie in der Erregungsphase beteiligt.

11.37.3 Neurotransmitter und Neuropeptide

Zentralnervöse Neurotransmitter

Psychopharmakologische Interventionen zielen in der Regel auf eine Veränderung der zentralen Neurotransmission ab und sind daher auch bei der Regulation sexueller Funktionen zu berücksichtigen. Viele der Zusammenhänge zwischen sexuellen Funktionen und Aktivierungen oder Blockaden von spezifischen Neurotransmitterrezeptoren stammen aus der Forschung mit Psychopharmaka.

In ◘ Tab. 11.6 sind die wichtigsten bekannten Zusammenhänge zwischen zentralnervösen Neurotransmittern und sexuellen Funktionen dargestellt.

Tab. 11.6. Bekannte Einflüsse von Neurotransmittern auf sexuelle Funktionen bei Männern und Frauen

NT	Mechanismus	Männer	Frauen
Serotonin (5-HT)	5-HT_2-Stimulation (SSRI, Venlafaxin)	Ejaculatio retarda Erektionsstörungen PRL-Erhöhungen	Libidostörungen Orgasmusstörungen PRL-Erhöhungen
	5-HT_2-Blockade (Cyproheptadin)	Besserung von Libidostörungen	Besserung von Orgasmusstörungen
	5-HT_{1A}-Stimulation (Buspiron)	Positive Wirkung auf sexuelles Erleben	Positive Wirkung auf Libido
Noradrenalin (NA)	NA-Stimulation (Yohimbin)	Besserung von Erektionsstörungen und Anorgasmie	Positive Wirkung auf Erregung und Orgasmus
	NA-Stimulation (SNRI Reboxetin)	Selten sexuelle Funktionsstörungen als Nebenwirkung	Selten sexuelle Funktionsstörungen als Nebenwirkung
Adrenalin (A)	α-adrenerge Stimulation	Verbesserung der Detumeszenz	In Grenzen positive Wirkungen auf Erregung und Orgasmus
	α-Blockade (Trazodon, Antipsychotika)	Priapismus Libido- und Orgasmusstörungen	Libido- und Orgasmusstörungen
Dopamin (DA)	D_2-Stimulation (DA-Agonisten, Apomorphin)	Positive Wirkung auf Libido und Erektion Besserung von Erektionsstörungen	Fraglich positive Wirkung auf Libido
	D_2-Rezeptorantagonisten (Antipsychotika)	Häufig sexuelle Funktionsstörungen v. a. Libidostörungen Erektionsstörungen PRL-Erhöhungen Testosteronabfall	Libidostörungen, Orgasmusstörungen PRL-Erhöhungen Östrogenabfall
	Kokain (Dopaminagonist)	Niedrige Dosis: Libidozunahme Hohe Dosen: Orgasmusstörungen	Niedrige Dosis: Libidozunahme Hohe Dosen: Orgasmusstörungen
Acetylcholin (ACh)	ACh-Agonisten (Bethanechol u. a.)	Stimulierung der Erektion Besserung von Erektionsstörungen	Unbekannt
	Anticholinergika (Biperiden u. a.)	Häufig sexuelle Funktionsstörungen, v. a. Libido- und Erektionsstörungen	Sexuelle Funktionsstörungen
GABA	GABA-Stimulation (Benzodiazepine)	Variable Inhibition der Sexualfunktionen mit Libido-, Erektions- und Orgasmusstörungen	Variable Inhibition der Sexualfunktionen mit Libido- und Orgasmusstörungen
Histamin	Histamin-H_2-Blockade (Cimetidin, Ranitidin)	Libido- und Erektionsstörungen	Libidostörungen
Opioide	μ-Agonisten (Analgetika, Heroin)	Libido-, Erektions- und Orgasmusstörungen (Langzeitwirkung)	Libidoveränderungen und Orgasmusstörungen (Langzeitwirkung)
	Opiatentzug μ-/κ-/δ-Antagonist (Naloxon)	Libidozunahme; Erektionssteigerung; im Opiatentzug auch Spontanejakulationen und Spontanorgasmus	Inkonsistente Ergebnisse

NT Neurotransmitter, *5-HT* Serotonin, *SSRI* selektive Sertotoninwiederaufnahmehemmer, *PRL* Prolaktin, *SNRI* selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer

Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid (**NO**) wirkt v. a. als Transmitter bei der inter- und intrazellulären Kommunikation im mikrovaskulären Gefäßsystem. Die endotheliale NO-Synthase (**eNOS**) synthetisiert NO aus L-Arginin unter Beteiligung von Tetrahydrobiopterin, Calcium und Calmodulin. NO relaxiert glatte Muskelzellen der Gefäße und inhibiert deren Wachstum und Migration, blockiert die Thrombozyten- und Leukozytenaggregation und limitiert die Oxidation von atherogenem LDL-Cholesterin. Die NOS-Aktivität wird u. a. durch Androgene und Östrogene moduliert.

Die besondere Bedeutung des Transmitters NO für die penile Erektion und wahrscheinlich auch für die klitorale Vasokongestion wurde im Zusammenhang mit der Entwicklung der Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren

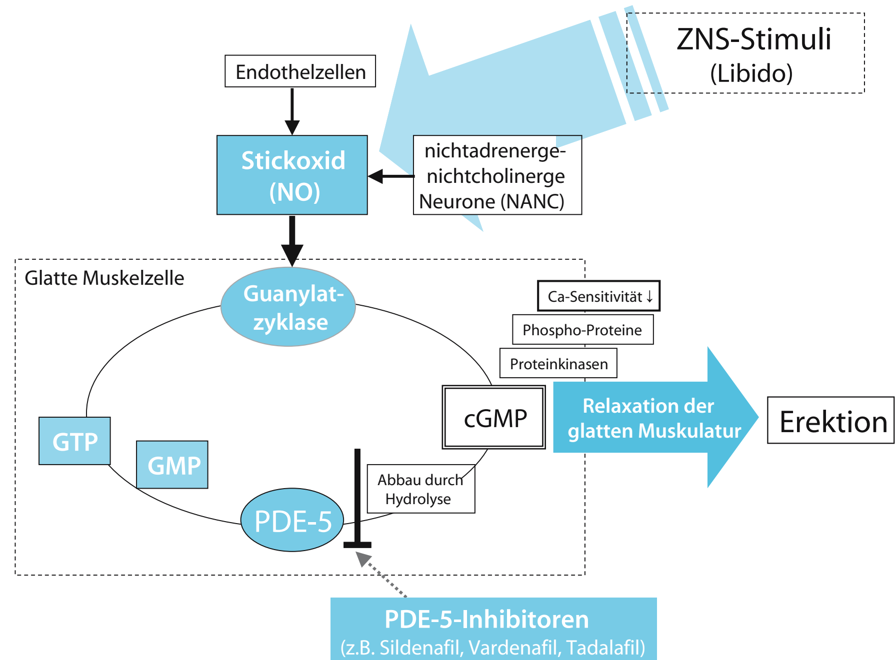


Abb. 11.14. Molekularphysiologische Grundlagen der Erektion. *GMP* Guanosinmonophosphat, *GTP* Guanosintriphosphat, *cGMP* 3'5'-cyclo-GMP, *PDE-5* Phosphodiesterase Typ 5

(**PDE5-Inhibitoren**) detailliert bekannt. Die bekannten physiologischen Zusammenhänge mit dem Einfluss von NO bei der Erektion sind in Abb. 11.14 skizziert.

11.37.4 Endokrines System

Die Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Gonaden-Achse stellt das wichtigste endokrine Regulationssystem für Sexualität und Fortpflanzung dar. In Abb. 11.15 sind die wichtigsten männlichen und weiblichen Geschlechtshormone und ihre Stoffwechselverbindungen dargestellt.

Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Durch interne Zeitgeber, zentralnervöse Neuropeptide und Neurotransmitter wird die pulsatile hypothalamische Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) reguliert. GnRH stimuliert den Hypophysenvorderlappen (HVL) zur pulsatilen Ausschüttung von follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH), die ihrerseits die Gonaden (Ovar bzw. Hoden) zur Produktion von Sexualhormonen stimulieren (Abb. 11.15). Ein geringerer Anteil der Sexualhormone kommt aus den Nebennierenrinden (weniger als 10% bei Männern und Frauen) und anderen Organen.

Hypophysenhormone: Oxytozin, Prolaktin und Proopiomelanokortin

Während GnRH, FSH und LH zentral v. a. bei der Regulation der gonadalen Hormonsekretion beteiligt sind, spielen weitere Hormone bei der Modulation dieser Regelkreise und spezifisch bei Sexualität und Fortpflanzung eine Rolle. Besondere Bedeutung hat das HVL-Hormon Prolaktin (PRL), da DA-blockierende Substanzen (Antipsychotika) häufig zu einer Hyperprolaktinämie führen. Die Bedeutung der hypothalamisch produzierten Hypophysenhinterlappenhormone Oxytozin und Vasopressin für sexuelle Funktionsstörungen ist dagegen noch weitgehend unklar. Ähnlich unklar ist die spezifische Bedeutung der Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH), adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und Kortisol für sexuelle Funktionen (Meston u. Frohlich 2000), während eine Modulation der Stresshormonantwort durch gonadale Hormone weitgehend gesichert ist (Young u. Altemus 2004).

Prolaktin (PRL)

Die Auswirkungen auf sexuelle Funktionen und weitere unerwünschte Folgen der PRL-Erhöhung werden derzeit weniger durch die direkte PRL-Wirkung erklärt, die außerhalb der milchfördernden Wirkung postpartal noch wenig erforscht ist, sondern durch **indirekte Mechanismen**, die durch eine PRL-Erhöhung induziert werden, insbesondere einen relativen Östrogenmangel (Osteoporose). Bei Männern ist durch eine persistierende PRL-Erhöhung mit einer Abnahme der Testosteronkonzentration (PRL-Rezeptoren an Leydig-Zellen) und mit Konsequenzen für Libido und andere sexuelle Funktionen zu rechnen.

Bezüglich der **erektilen Funktion** sind die Ergebnisse insgesamt widersprüchlich, eine einfache inhibitorische PRL-Wirkung auf die Erektion scheint nicht zu bestehen.

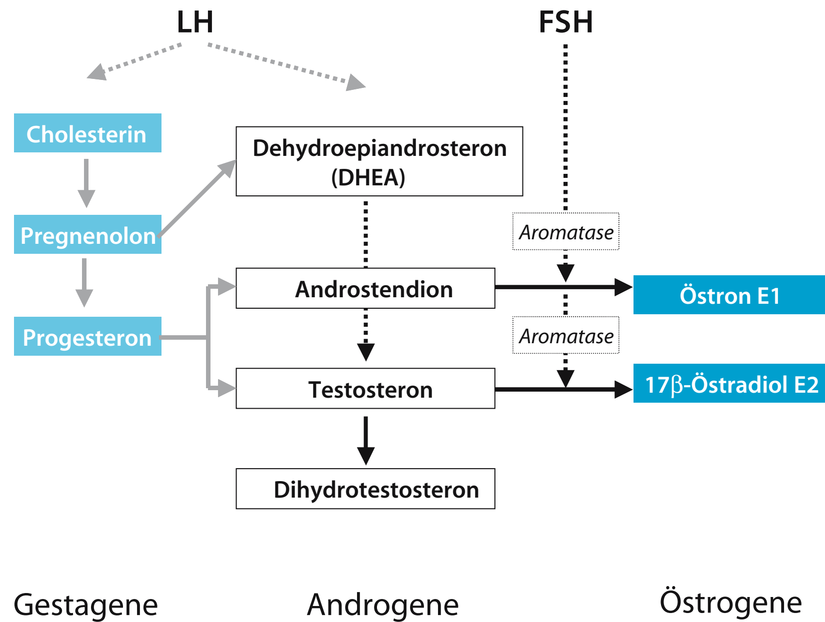


Abb. 11.15. Wichtigste gonadale Hormone des Menschen. *LH* luteinisierendes Hormon, *FSH* follikelstimulierendes Hormon

Korrelationen zwischen PRL-Spiegeln und erektiler Funktion finden sich bei Gesunden nicht, und eine Häufung erektiler Dysfunktion wurde sowohl bei Männern mit sehr hohen als auch mit sehr niedrigen PRL-Spiegeln gefunden (Meston u. Frohlich 2000). Auch in größeren Studien fand sich lediglich ein sehr geringer Anteil von Hyperprolaktinämien bei Patienten mit erektiler Dysfunktion (<1% bei über 3000 Patienten; Buvat 2003). Auch wenn frühere Studien inkonsistente Ergebnisse lieferten, zeigen neue methodisch adäquate Untersuchungen v. a. bei Männern konsistent eine PRL-Erhöhung (2- bis 3-fach) bei sexueller Erregung und nach dem **Orgasmus** (Exton et al. 2001), die mit postkoitaler Relaxation und Refraktärphase assoziiert wird.

Proopiomelanokortin (POMC)

Nach neueren Untersuchungen spielen Rezeptoren für Bruchstücke von POMC bei Frauen und Männern auch bei sexueller Appetenz und Erregung eine Rolle (Martin u. MacIntyre 2004). Aus POMC können hirnregionspezifisch – und moduliert durch verschiedenste Faktoren – über Endoproteasen (PC1/PC2) unterschiedliche Peptide abgespalten werden, u. a. ACTH, β-Endorphine sowie α-, β- und γ-melanozytenstimulierendes Hormon (MSH) und α/β-lipotropes Hormon (LPH). Die Effekte der Melanokortinpeptide werden über fünf Rezeptoren (MCR_{1-5}) vermittelt, die bevorzugte Bindung von αMSH erfolgt v. a. an MCR_4. Aktuelle Befunde zeigen, dass Peptide (z. B. PT-141), die analog zu αMSH Melanokortinrezeptoren aktivieren (MCR_4, MCR_3) sowohl bei Frauen libidosteigernd als auch bei Männern libido- und erektionsfördernd wirken können.

Sexualhormone

Androgene

Wichtigste Androgene sind
- Dihydrotestosteron (stärkste androgene Wirkung),
- Testosteron,
- Androstendion und
- Dehydroepiandrosteron (DHEA),

die in den Leydig-Zellen, den Zellen der Theca interna sowie in Nebennierenrinde (NNR) und Plazenta aus Cholesterin synthetisiert werden (Abb. 11.15). Ein in der Regel geringer Teil des Testosterons wird über Aromatasen u. a. zentralnervös und im Fettgewebe zu Östrogenen umgewandelt. Bekannte wichtige Funktionen sind u. a. Wachstum und Muskelanabolismus, die Ausbildung primärer und sekundärer Geschlechtsmerkmale (Proteinsynthese), die Spermiogenese und Spermienendreifung sowie ein positiver Einfluss auf die Libido.

Gestagene und Östrogene

Gestagene, v. a. Progesteron, werden in Gelbkörper, Plazenta und NNR synthetisiert, wichtigste Östrogene sind 17β-Östradiol, Östron und Östriol. Die Synthese erfolgt in Granulosazellen, Plazenta, NNR und Hoden. Bekannte Funktionen sind u. a. für Östrogene die Induktion von Progesteronrezeptoren sowie die Steigerung der Uteruskontraktilität, genitale Hyperämie und Libidosteigerung; Gestagene sind zumindest teilweise Gegenspieler.

Gonadale Hormone und sexuelle Funktionen

Testosteron scheint für sexuelle Appetenz und Libido bei Männern und Frauen von großer Bedeutung zu sein und wird nach der Pubertät zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr beim **Mann** relativ konstant gehalten, innerhalb die-

ser Grenzen sind Erhöhungen durch sexuelle und körperliche Aktivität sowie Reduktionen unter Stress nachgewiesen worden. Die Anzahl morgendlicher Erektionen sowie die Anzahl der Ejakulationen pro Woche korrelieren mit dem Testosteronspiegel (Behre 1999). Nach dem 60. Lebensjahr wird häufig ein deutlicheres Absinken v. a. des biologisch aktiven nichtproteingebundenen Anteils festgestellt (»Klimakterium virile«). Ob die Häufung sexueller Funktionsstörungen bei Männern im höheren Lebensalter damit zu erklären ist, ist weiterhin offen. Auch wenn innerhalb der Schwankungsbreite gesunder erwachsener Männer keine Korrelation zwischen Testosteronkonzentrationen und sexueller Aktivität oder Performanz gezeigt werden kann (Meston u. Frohlich 2000), wird mittlerweile konsistent davon ausgegangen, dass die Unterschreitung eines kritischen Schwellenwertes der Androgenproduktion (Hypogonadismus) mit dem Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen (v. a. Libidostörungen) und insbesondere mit affektiven Symptomen (Reizbarkeit, Depressivität) assoziiert ist (Behre 1999; Meston u. Frohlich 2000).

Bei **Frauen** werden insbesondere im Zyklusverlauf sowie mit Einsetzen des Klimakteriums auftretende Reduktionen von Östrogenspiegeln, aber auch abfallende Androgenspiegel (DHEA, Testosteron) für das Nachlassen von Libido und das Auftreten gehäufter sexueller Funktionsstörungen verantwortlich gemacht (Guay et al. 2004a,b). Allerdings scheinen individuelle und psychosoziale Einflussfaktoren bei Frauen eine stärkere Varianzquelle für das Auftreten von sexueller Zufriedenheit oder Funktionsstörungen darzustellen als hormonelle Einflüsse. Nach Hypophysektomien und Ovariektomie (Sterilisation) sowie nach Gabe von Antiandrogenen bei Frauen ergaben sich in älteren Studien Befunde mit v. a. unveränderter, jedoch auch erhöhter und subjektiv verbesserter sexueller Aktivität (Meston u. Frohlich 2000). Neuere Befunde zeigen auch eine Assoziation von geringer Libido und niedrigen Testosteron-, Dihydrotestosteron- und DHEA-Spiegeln bei Frauen (Turna et al. 2004). Dennoch wird derzeit davon ausgegangen, dass nicht allein ein Androgendefizit für weibliche sexuelle Appetenzstörungen verantwortlich ist (Meston u. Frohlich 2000). Eine besondere Rolle bei der sexuellen Appetenz kommt möglicherweise aus Steroidhormonen abgeleiteten endogenen Pheromonen zu, die über die Haut ausgeschieden und olfaktorisch wahrgenommen werden können (Pause 2004).

11

11.37.5 Integriertes Modell sexueller Funktionsstörungen

Neben neurobiologischen Faktoren sind psychosoziale Aspekte zu berücksichtigen, die zur Entstehung, Aufrechterhaltung, Verstärkung, aber auch zur Therapie und Normalisierung von sexuellen Funktionsstörungen beitragen können. In einem integrativen **Vier-Ebenen-Modell** »psychogener Erektionsstörungen« formulierte Hartmann (1999)

- dispositionelle,
- ätiologische,
- pathogenetische und
- chronifizierende Faktoren.

Angstsymptomen kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da zum einen Ängste (Gewissensangst, Beziehungsunsicherheit) für sexuelle Funktionsstörungen prädisponie-

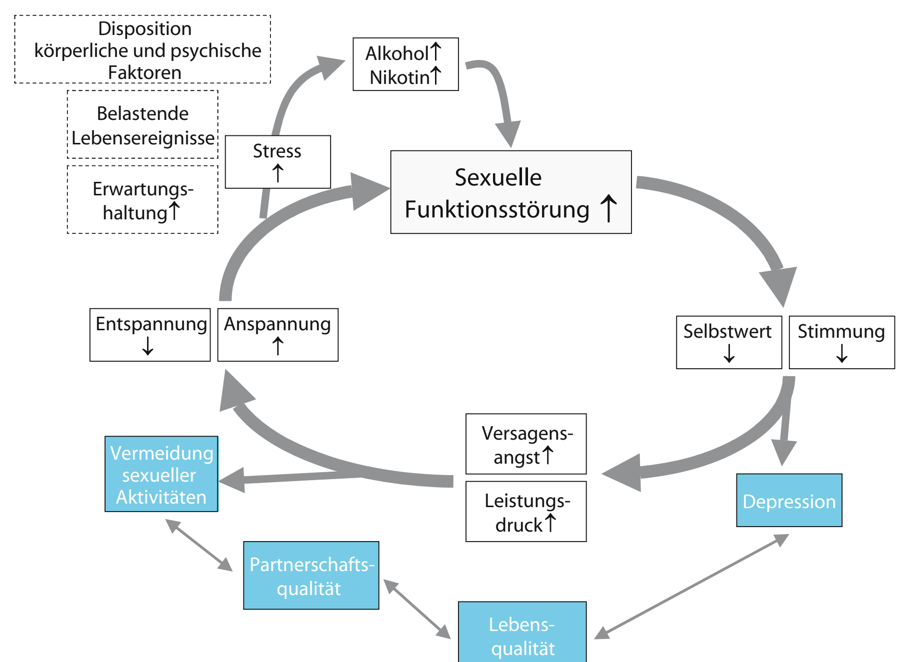


Abb. 11.16. Selbstverstärkender Angstkreislauf bei sexuellen Funktionsstörungen. (Nach Müller 2004)

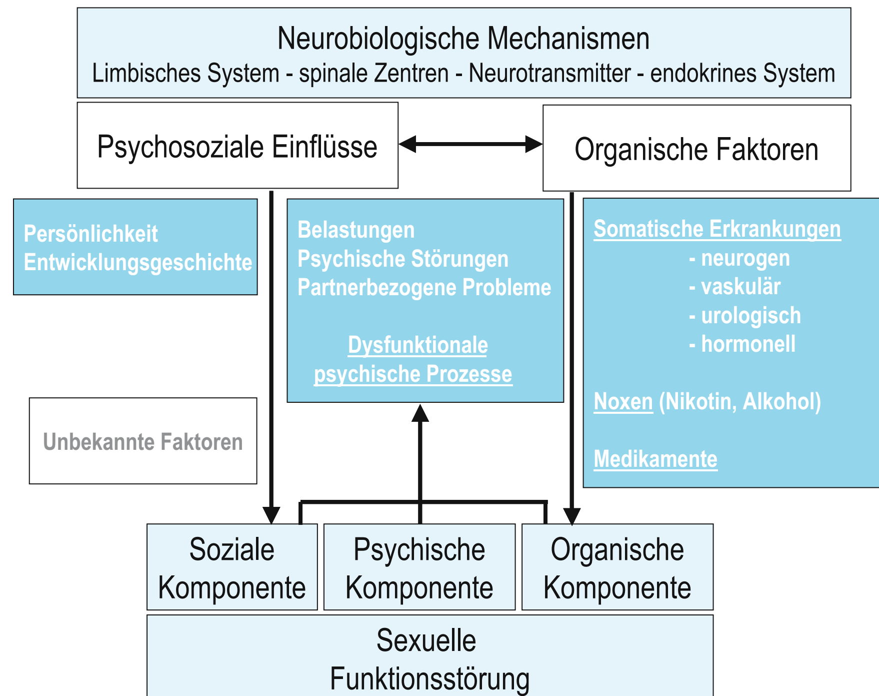


Abb. 11.17. Integriertes Modell zur Entstehung sexueller Funktionsstörungen

ren, Angst im Sinne einer Erwartungs- und Versagensangst, verstärkter Selbstbeobachtung und erhöhter Anspannung mit einem normalen sexuellen Reaktionszyklus physiologisch inkompatibel ist, und Versagensängste schließlich im Sinne einer Selbstverstärkung (»Teufelskreis«, Abb. 11.16) generalisiert und auf eine neue Situation übertragen werden können. Dadurch können sexuelle Funktionsstörungen verfestigt und verstärkt werden.

Ein **integriertes Modell zur Entstehung sexueller Funktionsstörungen** zeigt zusammenfassend Abb. 11.17. Wir wissen heute, dass sich psychosoziale Einflüsse (z. B. frühkindlicher Stress, Traumatisierung, Missbrauch) biologisch dauerhaft manifestieren können und auch mit Methoden der biologischen Psychiatrie zunehmend abbilden und nachweisen lassen. Zum anderen zeigt die Erforschung sexueller Funktionsstörungen geradezu paradigmatisch, wie »psychologische« Maßnahmen (Psychotherapie) biologische Auswirkungen haben können (Erektionsverbesserung bei Patienten mit diagnostizierter gefäßbedingter erektiler Dysfunktion; Buvat et al. 1983) und andererseits »peripher-somatisch« wirkende Substanzen wie die PDE5-Inhibitoren nicht nur sexuelle Funktionsstörungen relativ Ätiologie-unspezifisch bessern können, sondern sich dabei auch depressive Symptome, Lebens- und Partnerschaftsqualität verbessern (Müller 2004).

Literatur

Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB (1998) The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. Psychosom Med 60: 458–465

Araujo AB, Mohr BA, McKinlay JB (2004) Changes in sexual function in middle-aged and older men: longitudinal data from the Massachusetts Male Aging Study. J Am Geriatr Soc 52: 1502–1509

Behre HM (1999) Endokrinologie. In: Stief CG, Hartmann U, Truss MC, Jonas U (Hrsg) Zeitgemäße Therapie der erektilen Dysfunktion. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 43–51

Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, Hern Ndez G, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Porras A (2003) Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. J Sex Marital Ther 29: 125–147

Buvat J (2003) Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. Int J Impot Res 15: 373–377

Buvat J, Dehaene L, Lemaire A, Buvat-Herbaut T (1983) Arteriell bedingte erektile Impotenz. Sexualmedizin 12: 248–251

Camper SA (2004) Sox3 and sexual dysfunction: it's in the head. Nature Genet 36: 217–219

Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al (2002) Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. J Clin Psychiatry 63: 357–366

Derouet H, Osterhage J, Sittinger H (2004) Erektile Funktionsstörungen: Epidemiologie, Physiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. Nervenarzt 75: 595–605

Esposito K, Giugliano F, Di Palo C (2004) Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. JAMA 291: 2978–2984

Exton MS, Kruger TH, Koch M, Paulson E, Knapp W, Hartmann U, Schedlowski M (2001) Coitus-induced orgasm stimulates prolactin secretion in healthy subjects. Psychoneuroendocrinology 26: 287–294

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB (1994) Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 151: 54–61

Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L (1982) Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. J Nerv Ment Dis 170: 463–467

Giuliano F, Rampin O (2004) Neural control of erection. Physiol Behav 83: 189–201

Goldstein I, Traish A (eds) (2005) Woman's sexual function and dysfunction: study, diagnosis and treatment. Taylor & Francis, New York

Guay A, Munarriz R, Jacobson J (2004a) Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part A. Serum androgen levels in women aged 20–49 years with no complaints of sexual dysfunction. Int J Impot Res 16: 112–120

Guay A, Jacobson J, Munarriz R (2004b) Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part B: Reduced serum androgen levels in healthy premenopausal women with complaints of sexual dysfunction. Int J Impot Res 16: 121–129

Hartmann U (1999) Grundlagen der Entstehung psychogener Erektionsstörungen. In: Stief CG, Hartmann U, Truss MC, Jonas U (Hrsg) Zeitgemäße Therapie der erektilen Dysfunktion. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 52–62

Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW (1999) Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. Am J Psychiatry 156: 631–633

Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A (2002) Sexological approach to ejaculatory dysfunction. Int J Androl 25: 317–323

Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB (2000) Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 163: 460–463

11

Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE (1948) Das sexuelle Verhalten des Mannes. Fischer, Frankfurt

Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE, Gebhard PH (1953) Das sexuelle Verhalten der Frau. Fischer, Frankfurt

Kockott G, Fahrner E-M (2000) Sexualstörungen des Mannes. Hogrefe, Göttingen

Laumann EO, Paik A, Rosen RC (1999) Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 281: 537–544

Leiblum SR (1998) Definition and classification of female sexual disorders. Int J Impot Res 10(Suppl 2): S104–106

Martin WJ, MacIntyre DE (2004) Melanocortin receptors and erectile function. Eur Urol 45: 706–713

Masters WH, Johnson VE (1970) Human sexual inadequacy. Little Brown, Boston, MA

Meston CM, Frohlich PF (2000) The neurobiology of sexual function. Arch Gen Psychiatry 57: 1012–1030

Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F (2001) Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. J Clin Psychiatry 62(Suppl 3):10–21

Mulcahy JJ (ed) (2006) Male sexual function. A guide to clinical management. Humana Press, Totowa, NJ

Müller MJ (2004) Therapy of erectile dysfunction (ED) with Sildenafil improves quality of life (QoL) and partnership (QoP). In: Dunzendorfer U (ed) Sildenafil. MDT-Series. Birkhäuser, Basel, pp 83–100

Pause BM (2004) Are androgen steroids acting as pheromones in humans? Physiol Behav 83: 21–29

Simons JS, Carey MP (2001) Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research. Arch Sex Behav 30: 177–219

Steffens DC, Krishnan KR, Helms MJ (1997) Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. Depress Anxiety 6: 10–18

Turna B, Apaydin E, Semerci B, Altay B, Cikili N, Nazli O (2004) Women with low libido: correlation of decreased androgen levels with female sexual function index. Int J Impot Res 17: 148–153

Waldinger MD (2004) Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. BJU Int 93: 201–207

Werneke U, Northey S, Bhugra D (2006) Antidepressants and sexual dysfunction. Acta Psychiatr Scand 114: 384–397

Wetterling T (2002) Hirnorganische Störungen als Ursache sexueller Störungen. In: Hartwich P, Haas S (Hrsg) Sexuelle Störungen und Probleme bei psychisch Kranken. Verlag Wissenschaft und Praxis, Sternenfels, S 71–82

Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC (2002) Sexual side effects of novel antipsychotic medications. Schizophr Res 56: 25–30

Young EA, Altemus M (2004) Puberty, ovarian steroids, and stress. Ann NY Acad Sci 1021: 124–133

Persönlichkeitsstörungen

Thomas Bronisch

11.38 Überblick

Die Diagnosekategorie einer Persönlichkeitsstörung (PS) spielt seit der Einführung von DSM III (1980) in der klinischen Psychiatrie wie in der Forschung eine große Rolle, da für sie eine eigene Achse zusammen mit den Entwicklungsstörungen reserviert wurde. Dies führte zu einem enormen Auftrieb von klinisch-empirischen Studien.

Die Typologien moderner Klassifikationssysteme von PS gibt Tab. 11.7 wieder, angefangen mit Kurt Schneider über ICD-9 und ICD-10 bis hin zu DSM III-R und DSM IV.

Die PS lassen sich, wie in Amerika gängig, in drei Hauptgruppen ordnen:

- Gruppe A (Cluster A) beinhaltet die paranoide, schizoide und schizotypische PS. Personen mit diesen Störungen werden häufig als sonderbar und exzentrisch bezeichnet.
- Gruppe B (Cluster B) beinhaltet die histrionische, narzisstische, antisoziale und die BPS. Personen mit solchen Störungen werden häufig als dramatisch, emotional oder launisch bezeichnet.
- Gruppe C (Cluster C) beinhaltet die selbstunsichere, abhängige, zwanghafte und passiv-aggressive PS. Diese Menschen zeigen sich oft ängstlich oder furchtsam.

Das Cluster-Konzept wendet die kategoriale Erfassung von psychischen Störungen an, d. h., das Individuum hat oder hat nicht die entsprechende Persönlichkeit. In jedem Cluster werden spezifische Diagnosen durch Prototypen repräsentiert. Der Patient erhält eine spezifische Diagnose, wenn er eine gewisse Anzahl von Merkmalen des Prototyps erfüllt.

Box

Innerhalb der Cluster A, B und C wird die Diagnose einer PS als prototypisch für das entsprechende Cluster angesehen, d. h. für das Cluster A die schizotypische, für Cluster B die Borderline- und Cluster C die ängstliche PS (Bronisch 1999).

Tab. 11.7. Typologien von Persönlichkeitsstörungen

Cluster	DSM IV	DSM III-R	ICD-10	ICD-9	K. Schneider
A	Paranoide PS Schizoide PS Schizotypische PS	Paranoide PS Schizoide PS Schizotypische PS	Paranoide PS Schizoide PS –	Paranoide PS Schizoide PS –	– – –
B	Antisoziale PS Borderline-PS Histrionische PS Narzisstische PS –	Antisoziale PS Borderline-PS Histrionische PS Narzisstische PS –	Dissoziale PS Emotional unstabile PS **Borderline-Typus** **Impulsiver Typus** Histrionische PS (Narzisstische PS) –	Soziopathische/ antisoziale PS Explosible PS Hysterische PS – –	Gemütlose + willenlose PS Explosible PS Geltungsbedürftige PS – Fanatische PS
C	Selbstunsichere PS Abhängige PS Zwanghafte PS (bei affektiven Störungen) (Passivaggressive PS) – –	Selbstunsichere PS Abhängige PS Zwanghafte PS (bei affektiven Störungen) Passiv-aggressive PS Selbstschädigende PS Sadistische PS	Ängstliche PS Abhängige PS Anankastische PS (bei affektiven Störungen) (Passivaggressive PS) – –	–	Selbstunsichere PS Asthenische PS Anakastische PS (bei selbstunsicheren PS) Hyperthymie + depressive + stimmungslabile PS – – –
NOS	– NOS	– NOS	Andere –	Andere NOS	– –

PS Persönlichkeitsstörung, *NOS* nicht anderweitig spezifiziert

11.39 Epidemiologie, Genetik

11.39.1 Epidemiologie

Epidemiologische Studien über das Vorkommen von PS in der Allgemeinbevölkerung, die sich nach DSM III- bzw. DSM III-R-Kriterien richten, sind rar. Es handelt sich um vier Studien aus den USA und zwei Studien aus Europa: Deutschland und Norwegen (Torgersen et al. 2001). Die Prävalenzraten bewegen sich dabei zwischen 5,9% und 17,9%, wobei in den einzelnen Studien unterschiedliche Erfassungsinstrumente und unterschiedliche Populationen untersucht wurden. Diese Streubreite stimmt mit älteren Studien überein, in denen zwischen 2,1% und 18% PS in der Allgemeinbevölkerung berichtet wurden (Casey 1989).

Die erste wirklich **repräsentative Studie** wurde mit 2053 Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren in Oslo in den Jahren 1994–1997 durchgeführt (Torgersen et al. 2001). Es wurde ein strukturiertes Interview für DSM III-R-PS angewandt und ein Interview zur Erhebung der demographischen Daten durchgeführt. Die Prävalenz betrug 13,4% und war am höchsten bei Probanden, die nur eine High-School-Ausbildung oder weniger aufwiesen und allein ohne Partner im Zentrum der Stadt Oslo lebten. Allerdings wiesen die Probanden mit anankastischer PS eine höhere Schulbildung auf. Ängstliche, paranoide und schizoide PS waren häufiger und BPS seltener als in den anderen Studien. In der Studie von Torgersen et al (2001) waren Männer häufiger schizoid und passiv-aggressiv, Frauen mehr histrionisch und abhängig. Die Diagnose einer antisozialen PS wurde nur bei Männern gestellt.

Die **Geschlechterverteilung** zeigt in den meisten Studien ein Überwiegen der Frauen zwischen 54% (Maier et al. 1992), 56% (Reich et al. 1989), 56% (Torgersen et al. 2001), 68 bzw. 60% (Cohen et al. 1994). Lediglich Zimmerman und Coryell (1989) berichteten ein Überwiegen der Männer von 52%.

11.39.2 Genetik

Ziel einer irischen epidemiologischen Familienstudie (*Roscommon Family Study*, Kendler et al. 1993; ▫ Box) war u. a., die familiäre Beziehung zwischen schizotypischer, paranoider, schizoider, vermeidender PS und BPS auf der einen Seite und Schizophrenie, weiteren nichtaffektiven Psychosen und affektiven Störungen auf der anderen Seite zu klären.

Box

Die *Roscommon Family Study*

Für die Studie wurden 534 Probanden eines psychiatrischen Fallregisters ausgewählt, von denen 415 persönlich interviewt wurden, sowie 2043 Familienangehörige, von denen 1753 ebenfalls persönlich interviewt wurden.

Verglichen mit Verwandten von Kontrollen fand sich bei Verwandten von Probanden mit der Diagnose einer Schizophrenie eine hoch signifikante Häufung von schizotypischer PS und eine signifikante Häufung von paranoider, schizoider PS, welche das Cluster A als Schizophreniespektrum beinhalten, sowie der vermeidenden PS. Die Diagnose einer BPS wurde selten gestellt, mit einer mäßigen Häufung in den Familien von Probanden mit einer affektiven Störung. Die Prävalenzrate von schizotypischer PS war substanziell höher bei den Eltern als bei den Geschwistern von schizophrenen Probanden.

Box

Studien von Torgersen et al. (1993 und 2000)

In der Studie von 1993 wurden 176 Verwandte ersten Grades von Probanden mit Schizophrenie und 101 Verwandte ersten Grades von Probanden mit einer *major depression* auf DSM III-R-PS untersucht, und es wurden gehäuft schizotypische PS in den Familien der schizophrenen Probanden und histrionische PS in den Familien der Probanden mit affektiven Störungen gefunden. In einer weiteren Zwillingsstudie im Jahr 2000 untersuchten Torgersen et al. – basierend auf Zwillings- und Patientenregistern – 92 eineiige und 129 zweieiige Zwillinge mit dem SCID-II-Interview zur Erfassung von DSM III-R-PS. Als Kontrollgruppe dienten 2000 Probanden aus der Normalbevölkerung, die mit demselben Instrument untersucht worden waren. Die statistisch am besten passenden Modelle zeigten eine Vererbbarkeit von 0,60 für alle PS, 0,60 für Cluster-B-PS und 0,69 für BPS. Die am besten passenden Modelle schlossen für den nicht vererbbaren Anteil hierbei niemals *shared environments* ein.

Im Rahmen der *Roscommon Family Study* wurde auch von schizotypischen Symptomen und nicht von der Ebene der Diagnosen und der familiären Beziehung zur Schizophrenie ausgegangen. Sieben **schizotypische Faktoren** wurden hierbei herausgearbeitet:

1. negative Schizotypie,
2. positive Schizotypie,
3. Borderline-Symptome,
4. soziale Beeinträchtigung,
5. Vermeidungsverhalten (*avoidant symptoms*),
6. eigenartige Sprache (*odd speech*) und
7. misstrauisches Verhalten.

Mit Ausnahme der Borderline-Symptome diskriminierten alle diese Faktoren signifikant Verwandte schizophrener Probanden von Verwandten der Kontrollen, und zwar in absteigender Rangfolge der Odds-Ratios: eigenartige Sprache, soziale Beeinträchtigung, misstrauisches Verhalten, negative Schizotypie, Vermeidungsverhalten und positive Schizotypie (Kendler et al. 1995).

Box

Die New-York-High-Risk-Studie

In der New-York-High-Risk-Studie von Erlenmeyer-Kimling et al. (1995) wurden die Nachkommen von Eltern mit Schizophrenie, solche mit einer affektiven Störung und solche von psychiatrisch unauffälligen Eltern (N = 206) über mehr als 30 Jahre im Hinblick auf Entwicklung einer Schizophrenie, einer schizoaffektiven oder affektiven Psychose sowie einer Cluster-A-PS nachuntersucht. Die Ergebnisse stützen die Hypothese einer spezifischen familiären Belastung für die Diagnosegruppe Schizophrenie nach DSM III, nicht aber für die anderen psychiatrischen Diagnosen. Sie sprechen gegen familiäre Belastungen für schizoaffektive und affektive Psychosen sowie Cluster-A-PS. Letztere kommen allerdings gehäuft in Familien von schizophrenen Patienten und Patienten mit affektiven Störungen vor.

Die Ergebnisse der New-York-High-Risk-Studie (Erlenmeyer-Kimling et al. 1995) stimmen mit denen der Kopenhagener High-Risk-Studie überein, in der 207 Kinder von Müttern mit der Diagnose einer Schizophrenie über 30 Jahre nachuntersucht wurden, wobei 21,3% der Kinder die Diagnose einer Cluster-A-PS erhielten (Parnas et al. 1993).

Während in den 1980-er Jahren eine enge Beziehung zwischen den affektiven Störungen und der BPS gesehen wurde, zeigen Übersichtsarbeiten, dass unter Berücksichtigung von Variablen wie familiäre Belastung, Komorbidität, Psychopharmakologie, biologische Marker und Pathogenese nur eine schwache und unspezifische Beziehung zwischen diesen beiden Störungen zu bestehen scheint (Gunderson u. Phillips 1991).

Viele Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien beziehen sich lediglich auf kriminelles Verhalten und nicht auf die Diagnose einer antisozialen PS oder einer Psychopathie, sodass die Ergebnisse nicht unbedingt auf die antisoziale PS zutreffen müssen. Aus diesem Grund wird immer dann der Begriff Psychopathie benutzt, wenn eben nicht die antisoziale PS, sondern kriminelles Verhalten gemeint ist.

Cloninger et al. (1975) verwendeten ein multifaktorielles Modell, um die Übertragung der genetischen **Disposition zur Psychopathie und Kriminalität** mithilfe von Familiendaten zu erklären. Demnach sind die Geschlechtsdifferenzen bei Kriminalität am besten erklärbar durch die Hypothese, dass Hysterie und Psychopathie die geschlechtsabhängigen Manifestationen einer gemeinsamen zugrunde liegenden Disposition sind. Weiterhin deuten Familien- und Adoptionsstudien auf mögliche Verbindungen zwischen Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), antisozialer Persönlichkeit und Alkoholismus hin.

Seit 1929 existieren zwölf Zwillingsstudien zur **Genetik der Kriminalität.** Von diesen haben McGuffin und Gottesman (1984) sieben aggregiert, um gewichtete Konkordanzraten bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen zu ermitteln. Demnach liegt die Konkordanzrate für kriminelles Verhalten bei erwachsenen monozygoten Zwillingen bei 51%, gegenüber 22% bei dizygoten erwachsenen Zwillingen.

Coccaro et al. (1993) untersuchten 500 Zwillingspaare mit Persönlichkeitsfragebögen, um den Einfluss von Genen und Umgebungsfaktoren auf **Impulsivität und Reizbarkeit** zu ermitteln. Diese waren dabei in statistischen Modellberechnungen mit genetischen und nicht mit gemeinsamen Umgebungseinflüssen vereinbar.

In den Familien von Probanden mit der Diagnose einer BPS wird die Diagnose einer antisozialen PS 7-mal häufiger als in Kontrollfamilien gestellt. Mit Ausnahme einer Studie lassen Adoptionsstudien eine genetische Basis von antisozialem Verhalten vermuten.

Cloninger et al. (1975) postulieren drei Mechanismen, die an der **Interaktion von Genotyp und Umwelt bei Psychopathie** beteiligt sein könnten:

1. ein additives Modell, in dem Genotyp und Umwelt unabhängig voneinander wirksam sind,
2. ein interaktionelles Modell, in dem der Genotyp unter unterschiedlichen Umweltbedingungen unterschiedlich wirksam ist,
3. ein genotypabhängiges Modell, in dem der Genotyp die Umwelt bestimmt.

Zum Zusammenhang zwischen Psychopathie und Chromosomenaberrationen kann keine endgültige Stellungnahme abgegeben werden, auch wenn ein gehäuftes Auftreten des **XYY-Syndroms** bei psychisch auffälligen Gewalttätern in entsprechenden Institutionen beobachtet wurde.

11.40 Neuropathologie, Bildgebung

11.40.1 Perinatale Faktoren/ Hirnschädigungen

Bei einer Reihe von Gehirnerkrankungen wurden organische Persönlichkeitsveränderungen festgestellt, ebenso eine Häufung von geschlossenen Schädel-Hirn-Traumata bei inhaftierten psychopathischen und delinquenten Populationen. Auch bei gewalttätigen Psychopathen fand man einen hohen Anteil so genannter neurologischer Soft-Signs, die mit Geburtskomplikationen oder frühkindlichen Hirnschädigungen in Zusammenhang gebracht wurden.

In einer Studie von Raine et al (1996) wurden 397 Männer untersucht, bei denen Geburtskomplikationen und motorische Defizite im ersten Lebensjahr, Familien-, soziale und demographische Daten sowie Verhaltensauffälligkeiten im Alter von 17–19 Jahren erfasst worden waren. Als unabhängige Variable galt Kriminalität im Alter von 20–22 Jahren. Die Ergebnisse zeigen hohe Raten von Gewalttätigkeit, Kriminalität, berufliche und Verhaltensauffälligkeiten, wenn frühe motorische Defizite und instabile Familienverhältnisse zusammentrafen. Das häufige Auftreten einer ADHS in der Vorgeschichte von Delinquenten und Psychopathen wurde als Ausdruck einer gestörten Reifung des Nervensystems angesehen.

11.40.2 Positronenemissionstomographie

Mithilfe der Positronenemissionstomographie (PET) wurden mögliche Veränderungen des **limbischen und frontalen Ruhestoffwechsels** untersucht und in der Mehrzahl der Studien ein verminderter Ruhemetabolismus im dorsolateralen präfrontalen Kortex festgestellt, wobei sich in zwei Studien auch eine Verminderung im orbitofrontalen Kortex zeigte und damit in präfrontalen Regionen, die eine inhibitorische Wirkung auf das limbische System beinhalten (de la Fuente et al. 1997; Goyer et al. 1994; Soloff et al. 2000).

Ausgehend von der klinisch beobachteten Wirksamkeit von Serotoninwiederaufnahmehemmern und physiologischen Auffälligkeiten serotonerger Funktionen bei Borderline-Patienten (Herpertz et al. 1997b; Norra et al. 2003) wurden Studien zu Veränderungen der **serotonergen Neurotransmission** durchgeführt. In zwei PET-Studien wurde die serotonerge Aktivität dadurch untersucht, dass die Serotoninfreisetzung zunächst durch die Substanz **Fenfluramin** stimuliert, danach die induzierte Aktivität anhand der neuronalen Aufnahme eines Tracers messbar wurde. In beiden Studien zeigten die Patientinnen eine orbitofrontale Verminderung der serotonergen Aktivität mit entsprechenden Aktivitätsminderungen im Gyrus cinguli, im dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie im Temporallappen (Soloff et al. 2000, 2005). Dabei fanden sich in einer geschlechtsvergleichenden Untersuchung diese Auffälligkeiten nur bei Frauen (Soloff et al. 2005).

11.40.3 Magnetresonanz-Imaging

Die funktionelle Bildgebung hat sich im Weiteren der Erforschung neurobiologischer Grundlagen der **Affektregulationsstörung bei der BPS** gewidmet. Die affektive Dysregulation scheint das gesamt Emotionssystem einschließlich der Schmerzverarbeitung zu betreffen und sowohl exekutive Prozesse als auch affektive Lernprozesse in Mitleidenschaft zu ziehen. Eine erste Bildgebungsstudie auf der Basis der Affektinduktion wurde von Herpertz et al. (2001) durchgeführt und stellte eine **erhöhte Amygdalaaktivität** auf aversive Reize bei Borderline-Patientinnen ohne komorbide psychiatrische Erkrankungen fest. Eine weitere Studie von Donegan et al. (2003) bestätigte eine gesteigerte neuronale Aktivierung der Amygdala, und zwar auf neutrale traurige, ängstliche und fröhliche Gesichtsausdrücke hin.

Weitere funktionelle Bildgebungsuntersuchungen konzentrierten sich auf die Verarbeitung **stressbeladener Erinnernungen** bei der BPS. Während der Exposition gegenüber Erinnerungen an Missbrauchserlebnissen blieb bei Frauen mit BPS die von normalen Kontrollen bekannte Blutflusssteigerung im anterioren zingulären Kortex sowie in orbitofrontalen und dorsolateralen präfrontalen Arealen aus (Schmahl et al. 2004). Während Erinnerungen an Situationen des Verlassenwerdens war sogar eine Umkehr der Befunde mit einem reduzierten Blutfluss im medialen präfrontalen Kortex einschließlich des anterioren zingulären Kortex (ACC) beobachtbar (Schmahl et al. 2003). Auch für den Vergleich zwischen aversiven, aber nicht traumatischen Lebensereignissen einerseits und echten traumatischen Erinnerungen andererseits wurden differenzielle Ergebnisse gefunden: So zeigten Borderline-Patienten mit komorbider posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) im orbitofrontalen Kortex eine geringe Aktivierung, während Patienten ohne komorbide PTBS ausgedehnte Aktivierungen im beidseitigen orbitofrontalen Kortex bei traumatischen Erinnerungen zeigten. fMRI-Befunde von Schnell et al. (2007), die bei der Verarbeitung projektiven Stimulusmaterials, nämlich des Thematischen Apperzeptionstests, erhoben wurden, legen nahe, dass Borderline-Patientinnen auch neutrale Stimuli selbstreferenziell verarbeiten. So konnte bei der Verarbeitung nicht nur autobiographisch relevanten, sondern auch irrerelevanten Bildmaterials bei den Borderline-Patienten abweichend von den Kontrollen eine Hyperaktivierung des ventrolateralen und orbitofrontalen Kortex sowie des anterioren Zingulums und damit eines Netzwerks, das für die Erinnerung autobiographischen Materials bedeutsam ist, beobachtet werden.

Die bemerkenswerte von Borderline-Patienten berichtete Hypo- oder gar Analgesie während selbstverletzender Handlungen lenkte das wissenschaftliche Interesse auf zerebrale Netzwerke, die in die **Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung** involviert sind. Schmahl et al. (2006) untersuchten die zentralnervösen Mechanismen der Schmerzverarbeitung und fanden, dass die reduzierte Schmerzwahrnehmung mit einer Minderaktivierung im Bereich des perigenualen anterioren Zingulums sowie der Amygdala im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe einhergehen. Demgegenüber wiesen die Borderline-Patientinnen im dorsolateralen präfrontalen Kortex eine stärkere Aktivierung als die Kontrollprobanden auf.

11.41 Neurochemie

11.41.1 Dexamethason-Suppressionstest und Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test

Einer der klassischen Tests zur Erforschung eventueller gemeinsamer biologischer Dispositionen zwischen BPS und depressiven Störungen war der Dexamethason-Suppressionstest (DST), der jedoch in der Zwischenzeit seine diagnostische Validität als Marker für depressive Störungen eingebüßt hat (*APA-Task-Force* 1987). Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass nur dann eine Non-Suppression auftritt, wenn die Borderline-Patienten zusätzlich eine affektive Störung aufwiesen.

Der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test (**TRH-Test**) ist ein Stimulationstest, der als Marker für depressive Störungen benutzt wird, aber nur 25% der depressiven Patienten zeigten eine abgeschwächte Antwort von TSH (Thyreotropin) bei Gabe von TRH. Die deutlichste Abschwächung wurde bei Borderline-Patienten mit zusätzlichen affektiven Störungen beobachtet.

11.41.2 Abbauprodukte der biogenen Amine im Liquor

Erniedrigte Werte des Serotoninabbauprodukts 5-Hydroxyindolessigsäure (**5-HIES**) finden sich bei Patienten nach aggressiven Suizidversuchen wie auch bei Vergewaltigern und Pyromanen sowie bei Patienten mit impulsivem und aggressivem Verhalten, sodass diese Werte, die in der Regel auch niedriger sind als bei depressiven Patienten, mit aggressivem und impulsivem Verhalten in Verbindung gebracht werden (Lester 1995).

In zwei Studien korrelierten in einer gemischten Gruppe von PS einschließlich BPS niedrige Werte von 5-HIES mit suizidalem Verhalten. Von Gardner et al. (1990) wurden in einer Studie bei einer kleinen Gruppe von Borderline-Patientinnen neben 5-HIES auch Homovanillinsäure (**HVS**) und 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (**MHPG**) als Abbauprodukte von Dopamin und Noradrenalin gemessen. Im Vergleich zu Kontrollpersonen zeigten sich bei allen drei Metaboliten keine Unterschiede. Innerhalb der Borderline-Gruppe war erniedrigte 5-HIES assoziiert mit einer Anamnese von selbstschädigendem Verhalten und unabhängig davon mit Suizidversuchen.

14 Studien haben eine inverse Beziehung von 5-HIES im Liquor und Aggressivität, Feindseligkeit und delinquentem Verhalten festgestellt (Virkkunen et al. 1994). Eine hypoglykämische Tendenz und erniedrigte 24-Stunden-Kortisolwerte wurden bei impulsiven Delinquenten gefunden und eine Verbindung zwischen Hypoglykämie, erniedrigter 5-HT-Aktivität (5-HT: 5-Hydroxytryptamin, Serotonin) und aggressivem bzw. impulsivem Verhalten postuliert.

11.41.3 Provokationsstudien

Fenfluramin und *m*-CCP

Fenfluramin ist ein zentral indirekt wirkender 5-HT-Agonist. Verstärkung in diesem System kann indirekt mit Prolaktin-Response auf Fenfluramin-Provokation gemessen werden. Das zentrale 5-HT-System wird mit der Unterdrückung von impulsivem und aggressivem Verhalten (Gray 1982) in Verbindung gebracht. Provokationsstudien mit Fenfluramin zeigen eine verminderte Prolaktin-Antwort von Borderline-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen, wobei die verminderte Antwort von Prolaktin nicht mit dem Schweregrad der depressiven Verstimmung korreliert, sondern mit impulsiver Aggressivität (Coccaro et al. 1989). Andere Autoren konnten diese Ergebnisse allerdings nur insoweit bestätigen, als lediglich die Patienten mit PS aus dem dramatischen Cluster eine verminderte Prolaktin-Response auf Fenfluramin aufwiesen, die eine ausgeprägtere Angst und Erregbarkeit bei stationärer Aufnahme zeigten. Eine **Dysfunktion des serotonergen Systems**, dargestellt mit dem Fenfluramin- und dem *m*-CCP(*m*-Chloropiperazin)-Test als Ausdruck der zentralen 5-HT-Aktivität, scheint mit pathologischer Aggressivität als zentralem Merkmal bei Patienten mit PS zu korrelieren. Es wurde eine inverse Beziehung zwischen der Prolaktin-Response auf Fenfluramin und PS, die mit Impulsivität und Aggressivität einhergehen, gefunden (Coccaro et al. 1989).

Rinne et al. (2000) untersuchten mit dem postsynaptischen ***m*-CCP-Provokationstest** Borderline-Patientinnen mit und ohne anhaltenden Missbrauch in der Kindheit und im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Die Borderline-Patientinnen mit anhaltendem Missbrauch in der Vorgeschichte zeigten eine deutlich abgeschwächte Prolaktinantwort. Die Persönlichkeitszüge »Impulsivität« und »affektive Instabilität« kommen unabhängig voneinander gehäuft bei Angehörigen von Borderline-Patienten

vor. Die Verwandten ersten Grades von Patienten mit einer verminderten Prolaktinantwort hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko von impulsiven Persönlichkeitszügen, ebenso wie Zwillinge, die gemeinsam oder getrennt aufgewachsen sind (Coccaro et al. 1993).

Affektstimulation

Herpertz et al. (1997a) untersuchten affektive Reagibilität bei einer Gruppe von 100 Patienten mit einer PS mit einem **Affektstimulationstest** und setzten die Ergebnisse in Bezug zu Impulsivität und Aggressivität. Der Affektstimulationstest beinhaltete die Darbietung einer Kurzgeschichte, welche die Analyse von affektiv getönten Antworten zu Qualität, Intensität und Veränderungen über die Zeit erlaubt. Impulsive Persönlichkeiten zeigten stark affektiv getönte Antworten und schnellen Affektwechsel, eine emotionale Überreagibilität schien allerdings nicht vorzuliegen.

Dieses Ergebnis wurde noch einmal durch eine Stimulation mit Dias mit angenehmer neutraler und unangenehmer emotionaler Valenz an 24 Borderline-Patientinnen und 27 gesunden Probandinnen bestätigt (Herpertz et al. 1999): Weder Selbstbeurteilung noch psychophysiologische Parameter unterschieden die Gruppen voneinander. Die Borderline-Patientinnen zeigten eher eine verminderte elektrodermale Antwort im Sinne einer physiologischen Unterstimulierung. In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe (Herpertz et al. 1997b) fand sich eine enge Korrelation zwischen Impulsivität und selbstschädigendem Verhalten von 165 Probanden. Bei 32 Probanden wurde zusätzlich der Fenfluramin-Provokationstest angewandt, welcher eine abgeschwächte Antwort bei den Probanden mit selbstverletzendem Verhalten zeigte.

Herpertz et al. (2001) verglichen verurteilte Probanden mit antisozialer PS und mit BPS, die impulsive Handlungen vollbracht hatten. Multiple **psychophysiologische Tests** wurden hierbei angewandt, wobei emotionale Reaktionen auf angenehme und unangenehme Stimuli untersucht wurden. Emotionale Hyposensitivität war das Charakteristikum der Psychopathen, während Borderline-Patienten eine normale Verarbeitung von emotionalen Stimuli aufwiesen.

11.42 Psychosoziale und andere Faktoren

Eine Reihe von retrospektiven Studien konnte den Nachweis erbringen, dass **Borderline-Patienten** im Vergleich zu Patienten mit anderen PS signifikant häufiger in ihrer Kindheit sexuellen **Missbrauch**, körperlichen Missbrauch, schwere körperliche **Vernachlässigung** und körperliche Gewalt in der Familie erfahren hatten. Die erste prospektive Studie einer repräsentativen Stichprobe von 639 Jugendlichen und ihren Müttern aus dem Staat New York konnte zeigen, dass Probanden mit nachgewiesenem Missbrauch oder schwerer Vernachlässigung mehr als viermal häufiger im jungen Erwachsenenalter unter PS leiden. Kontrolliert wurden hierbei statistisch Temperament, elterliche Erziehung und psychiatrische Erkrankungen der Eltern. Sexueller Missbrauch fand sich signifikant häufiger bei Borderline-Symptomatik (Johnson et al. 1999).

Ebenfalls wurden in der Vorgeschichte von Borderline-Patienten vermehrt frühe Trennungen und Verluste berichtet. Schließlich fanden sich signifikant häufiger Probleme im Bindungsverhalten zwischen Eltern und Kindern in Borderline-Familien in Vergleich zu Kontrollfamilien.

Studien zu psychosozialen Risikofaktoren bei **Psychopathie** konnten zeigen, dass sich antisoziales Verhalten des Vaters, körperlicher Missbrauch in der Kindheit sowie Alkoholabhängigkeit der Eltern als prädiktiv für Jugendliche erwiesen, die später die Diagnose einer antisozialen Persönlichkeit erhielten (Johnson et al. 1999).

11.43 Fazit

Der in diesem Kapitel gewählte Weg, zwar von den einzelnen Kategorien der Persönlichkeitsstörungen auszugehen, aber doch hauptsächlich auf die Cluster A, B und C zu fokussieren, leitet sich von den Ergebnissen der empirischen Studien über biologische Korrelate von Persönlichkeitsstörungen ab.

Cluster A. Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien von Patienten mit **schizophrenen oder affektiven Störungen** und deren Familienangehörigen konnten zeigen, dass sich das exzentrische Cluster A gehäuft in den Familien Schizophrener findet, nicht dagegen die BPS, die dem Cluster B zugerechnet wird (Kendler et al. 1995). Die **schizotypische PS** zeigt sich in den genetischen Studien besonders eng verbunden mit den Schizophrenien. Dies wird auch bei biologischen Korrelaten wie Augenbewegungsstörungen, ereignisbezogenen EEG-Potenzialen, Provokationstests mit Amphetamin und der Folge von vorübergehenden kognitiven Störungen deutlich. Somit erscheint die Entscheidung von ICD-10, die schizotypische Störung der Schizophreniegruppe zuzuordnen, plausibel (Bronisch 2000).

Cluster B. Auch beim dramatischen Cluster B weisen Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien auf eine gemeinsame, teilweise genetisch bedingte Grundlage der **BPS** und der **antisozialen PS** hin, die von allen vier PS des dramatischen Clusters am besten untersucht worden sind

(Dolan 1994). Nach Cloninger (1987) scheinen Kriminalität bzw. Psychopathie bei Männern und Hysterie bzw. BPS bei Frauen Ausdruck einer gemeinsamen zugrunde liegenden biologischen Disposition zu sein. Weitere Faktoren, die eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung dieser Störung spielen, sind dabei frühkindliche Hirnschädigungen, Suchterkrankungen in den Ursprungsfamilien sowie ungünstige Umgebungsfaktoren, wie z. B. Vernachlässigung und sexueller Missbrauch. Affektive Störungen scheinen hingegen für die Entstehung von BPS einen nicht so bedeutenden Einfluss zu haben, wie man es ursprünglich angenommen hatte (Gunderson u. Phillips 1991). Als dem Cluster B zugrunde liegende Störungen werden dabei eingeschränkte Impulskontrolle, impulsives und aggressives Verhalten und kognitive Defizite im Sinne einer gestörten Informationsverarbeitung angesehen (Dolan 1994; Bronisch 2000). Für eine gestörte Impulskontrolle bzw. Aggressivität sprechen die erniedrigten 5-HIES-Werte im Liquor bei Patienten mit BPS und antisozialer PS, meistens verknüpft mit auto- oder heteroaggressiven Verhaltensweisen (Lester 1995; Virkunnen et al. 1994). Diese Werte sind auch niedriger als bei Depressiven ohne BPS und ohne autoaggressives Verhalten (Lester 1995). Provokationsstudien konnten den Nachweis einer Dysfunktion des serotonergen Sytems bei Borderline-Patienten, v. a. mit frühkindlichen Traumatisierungen, erbringen. Ob neben Impulsivität auch affektive Instabilität als ein psychopathologisches Korrelat anzusehen ist, bleibt umstritten (Rinne et al. 2000; Herpertz et al. 2001). Die ursprünglich als typische biologische Korrelate für depressive Störungen angesehenen Schlaf-EEG-Veränderungen sowie die Veränderungen der HPA-Achse haben sich als nicht so spezifisch für depressive Erkrankungen erwiesen; bei BPS wurden sie allerdings nur in Verbindung mit depressiver Symptomatik beobachtet. Hierzu gehören v. a. die Ergebnisse aus den Provokationstests: DST und TRH-Test (Weston u. Siever 1993). Psychosoziale Risikofaktoren für Borderline-Störungen betreffen körperlichen Missbrauch, sexuellen Missbrauch, schwere körperliche Vernachlässigung und körperliche Gewalt in der Familie. Weiterhin finden sich gehäuft Trennungen und Verluste sowie ein gestörtes Bindungsverhalten in den Borderline-Familien (Johnson et al. 1999).

Die Befunde der Bildgebung bei der **BPS** bestätigen die Annahme **morphologischer und funktioneller Veränderungen in frontalen und limbischen Hirnregionen**. Dabei ist eine Veränderung der inhibitorischen Top-down-Kontrolle, möglicherweise auch der exzitatorischen Bottom-up-Regulation anzunehmen. Die Befunde aus funktioneller Bildgebung stützen die Hypothese verstärkter, eher unspezifischer Reaktionen des Limbischen Systems auf externe Stimuli, da sich eine verstärkte Amygdalaaktivierung sowohl bei traumatischen Erinnerungen als auch bei nichtindividuumsspezifischen und nichtstörungsspezifischen aversiven visuellen Stimuli fand. Die **Amygdalaaktivierung** führt über zahlreiche Afferenzen zum Hirnstamm u. a. zu einer motorischen Vorspannung, um die Verhaltensantwort entsprechend der Verhaltensrelevanz (Salienz) eines Reizes vorzubereiten. Dieser Mechanismus könnte im Zusammenhang mit der von BPS-Patienten als quälend beklagten Anspannung stehen. Welche Bedeutung der Verminderung des **Hippokampusvolumens** zukommt, ist derzeit noch nicht geklärt. Allerdings ist bekannt, dass der Hippokampus durch Integration von Kontextvariablen eines Stimulus potenziell inhibitorisch auf die Amygdala wirkt. Bei der Untersuchung des präfrontalen Kortex wird die für die BPS formulierte Hypothese einer Aktivitätsminderung der hier lokalisierten, inhibitorischen Areale durch funktionelle Auffälligkeiten frontaler, v. a. orbitofrontaler Areale nur zum Teil gestützt. Insbesondere bleibt der Zusammenhang der Veränderung von punktueller, stimulusabhängiger Erregbarkeit und einer langfristig veränderten Grundaktivität präfrontaler Regionen unklar. Zumindest für den orbitofrontalen Kortex, der funktionell in enger Beziehung zum Limbischen System – speziell der Amygdala – steht, wurde in einem Teil der Studien eine Aktivitätsminderung in Ruhe beschrieben (Bronisch et al. 2007).

Bei der **antisozialen PS bzw. Psychopathie** weisen psychophysiologische Studien v. a. der elektrischen Hautleitfähigkeit und der Herzrate auf eine Dissoziation dieser beiden Parameter hin, welche die Auslösung von Furchtreaktionen verhindern könnte. Psychopathen zeigen dabei in Antizipation von aversiven Stimuli einen geringeren Anstieg der Hautleitfähigkeit und einen stärkeren Anstieg der Herzrate. Diese Patienten scheinen effektiv in der Lage zu sein, Warnhinweise zugunsten von für sie interessanten Stimuli ignorieren zu können. Eine Schädigung im präfrontalen Kortex ist wahrscheinlich (Raine et al. 2000). Antisoziales Verhalten in Kindheit und Adoleszenz bzw. Verhaltensstörungen scheinen die stabilsten Prädiktoren für späteres antisoziales Verhalten zu sein (Robins 1978).

Cluster C. Zum ängstlichen Cluster C gibt es nur vereinzelte Studien (Bronisch 2000). Hier ist die Differenzierung zwischen Persönlichkeitszügen und Symptomen der Ängstlichkeit besonders problematisch (Bronisch 1995).

Box

Bei den Cluster-A-PS scheinen vor allem kognitive Defizite und Verzerrungen, bei den Cluster-B-PS Mangel an Impulskontrolle mit affektiver Instabilität und Auto- und Heteroaggressivität und bei den Cluster-C-PS Ängstlichkeit die psychopathologischen Korrelate für biologische Veränderungen zu sein.

Literatur

Bronisch T (1995) Persönlichkeitsaspekte bei Angsterkrankungen. In: Kasper S, Möller HJ (Hrsg) Angst- und Panikerkrankungen. Fischer, Jena, S 52–60

Bronisch T (1999) Persönlichkeitsstörungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) Psychiatrie und Psychotherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1523–1558

Bronisch T (2000) Biologische Korrelate von Persönlichkeitsstörungen. In: Förstl H (Hrsg) Neuropsychiatrie. Organische Korrelate psychiatrischer Erkrankungen. Enke, Stuttgart

Bronisch T, Habermeyer V, Herpertz S (2007) Persönlichkeitsstörungen. In: (Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, Hrsg) Lehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, im Druck

Casey P (1989) The epidemiology of personality disorders. In: Tyrer P (ed) Personality disorders: diagnosis management and course. Wright, London, pp 74–81

Cloninger CR (1987) A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. Arch Gen Psychiatry 44: 573–588

Cloninger CR, Guze S, Reich T (1975) The multifactorial model of disease transmission. III. Familial relationships between sociopathy and hysteria. Br J Psychiatry 127: 23–32

Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM et al (1989) Serotonergic abnormalities in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. Arch Gen Psychiatry 46: 587–599

Coccaro EF, Bergeman CS, McClearn GE (1993) Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart. Psychiatry Res 48: 229–242

De la Fuente JM, Gorlman S, Stanus E, Vizuette C, Morlán I, Bobes J, Mendlewicz J (1997) Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. J Psychiatr Res 31(5): 531–541

Cohen BJ, Nestadt G, Samuels JF, Romanoski AJ, McHugh PR, Rabins PV (1994) Personality disorders in later life: a community study. Br J Psychiatry 165: 493–499

Crowe RR (1974) An adoption study of antisocial personality. Arch Gen Psychiatry 31: 785–791

Dolan M (1994) Psychopathy – a neurobiological perspective. Br J Psychiatry 165: 151–159

Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP et al (2003) Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. Biol Psychiatry 54: 1284–1293

Erlenmeyer-Kimling L, Sqires-Wheeler E, Hilldoff Adamo U et al (1995) The New York high-risk project. Arch Gen Psychiatry 52: 857–865

Goyer PF, Andreason PJ, Semple WE (1994) Positron-emission tomography and personality disorders. Neuropsychopharmacology 10: 21–28

Gardner DL, Lucas PB, Cowdry RW (1990). CSF metabolites in borderline personality disorder compared with normal controls. Biol Psychiatry 28: 247–254

21–28

Gray JA (1982) The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the function of the septo-hippocampal system. Oxford University Press, Oxford

Gunderson JG, Phillips KA (1991) A current view of the interface between borderline personality disorder and depression. Am J Psychiatry 148: 967–975

Herpertz S, Sass H, Favazza A (1997a) Impulsivity in self-mutilative behavior: psychometric and biological findings. J Psychiatr Res 31: 451–465

Herpertz S, Gretzer A, Steinmeyer EM, Muehlbauer V, Schuerkens A, Sass H (1997b) Affective instability and impulsivity inpersonality disorder. Results of an experimental study. J Affect Disord 44: 31–37

Herpertz SC, Kunert HJ, Schwenger UB, Sass H (1999) Affective response in borderline personality disorder – a psychophysiological approach. Am J Psychiatry 156: 1550–1556

Herpertz S, Werth U, Lukas G et al (2001) Emotion in criminal offenders with psychopathy and borderline personality disorder. Arch Gen Psychiatry 58: 737–757

Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes E, Bernstein DP (1999) Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. Arch Gen Psychiatry 56: 600–606

Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Spellman M, O'Hare A, Walsh D (1993) The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. Arch Gen Psychiatry 50: 781–788

Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM (1995) Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon Family Study. Their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorders. Arch Gen Psychiatry 52: 296–303

Lester D (1995) The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. Pharmacopsychiatry 28: 45–50

Norra C, Mrazek M, Tuchtenhagen F, Gobbelé R, Buchner H, Sass H, Herpertz SC (2003) Enhanced intensity dependence as a marker of low serotonergic neurotransmission in borderline personality disorder. J Psychiatr Res 37: 23–33

Maier W, Lichtermann D, Klingler T, Heun R, Hallmayr J (1992) Prevalences of personality disorders (DSM-III) in the community. J Pers Disord 6: 187–196

McGuffin P, Gottesman II (1984) Genetic influences on normal and abnormal development. In: Rutter M, Hersov L (eds) Child psychiatry: modern approaches, 2nd edn. Blackwell, London, pp 17–33

Parnas J, Cannon TD, Jacobsen B et al (1993) Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers. Results from the Copenhagen high-risk study. Arch Gen Psychiatry 50: 707–714

Raine A, Brennan B, Mednick B, Mednick SA (1996) High rates of violence, crime, academic problems, and behavioral problems in males with both early neuromotor deficits and unstable family environments. Arch Gen Psychiatry 53: 544–549

Raine A, Lencz T, Bihrle S, Lalasse L, Colletti P (2000) Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. Arch Gen Psychiatry 57: 119–127

Reich JH, Yates W, Nduaguba M (1989) Prevalence of DSM-III personality disorders in the community. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 24: 12–16

Rinne T, Westenberg HG,M, den Boer JA, van den Brink W (2000) Serotonergic blunting to meta-chlorophenylpiperazine (*m*-CCP) highly correlates with sustained childhood abuse in impulsive and autoaggressive female borderline patients. Biol Psychiatry 47: 548–556

Robins LN (1978) Sturdy childhood predictors of adult antisocial behaviour: replications from longitudinal studies. Psychol Med 8: 611–622

Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Bremner DJ (2003) Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. Psychiatry Res NeuroImaging 122: 193–198

Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Bremner JD (2004) A positron emission tomography study of memories of childhood abuse in borderline personality disorder. Biol Psychiatry 55: 759–765

Schmahl C, Bohus M, Esposito F et al (2006) Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. Arch Gen Psychiatry 63: 659–667

Schnell K, Dietrich T, Schnitker R, Daumann J, Herpertz SC (2007) Processing of autobiographical memory retrieval cues in borderline personality disorder. J Affect Disord 97(1–3): 253–259

Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, Constantine D, Kelly TM (2000) A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. Biol Psychiatry 47: 540–547
Soloff PH, Meltzer CC, Becker C, Greer PJ, Constantine D (2005) Gender differences in a fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. Psychiatry Res 138: 183–195
Torgersen S, Onstad S, Skre I, Edwardsen J, Kringlen E (1993) »True« schizotypal personality disorder: a study of co-twins and relatives of schizophrenic probands. Am J Psychiatry 150: 1661–1667
Torgersen S, Lygren S, Øien PA et al (2000) A twin study of personality disorders. Compr Psychiatry 41: 416–425
Torgersen S, Kringlen E, Cramer V (2001) The prevalence of personality disorders in a community sample. Arch Gen Psychiatry 58: 590–596
Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R et al (1994) CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. Arch Gen Psychiatry 51: 20–27
Weston SC, Siever LJ (1993) Biologic correlates of personality disorders. J Pers Disord 7(Suppl): 129–148
Zimmerman M, Coryell WH (1989) DSM-III personality disorder diagnoses in a nonpatient sample. Demographic correlates and comorbidity. Arch Gen Psychiatry 46: 682–689

Schmerz

Walter Zieglgänsberger

Lang anhaltende oder häufig wiederkehrende Schmerzreize verändern die Reaktionsbereitschaft sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems (Woolf 2004). Die Fähigkeit von Nervenzellen, nach wiederholter Aktivierung effektiver auf den gleichen Reiz zu reagieren, wird heute ganz allgemein als wesentlicher Faktor für Gedächtnisbildung angesehen und ist sicher auch daran beteiligt, dass z. B. eine Bewegung gezielter und ökonomischer abläuft, nachdem sie geübt wurde.

Schmerzwahrnehmung und Reizinterpretation sind dynamische Prozesse, in die frühere Erfahrungen und Erlebnisse einfließen. Sensorische Reize wirken auf neuronale Systeme (Schmerzmatrix), die durch vorausgegangene Inputs modifiziert worden sind. Inzwischen gibt es detaillierte Erklärungsansätze dafür, wie diese funktionellen und strukturellen Veränderungen zustande kommen. Das Anstoßen dieser Signalkaskaden in Nervenzellen des Rückenmarks oder des Hirnstamms durch wiederholte Schmerzreize muss vermieden werden, will man nicht Gefahr laufen, chronische Übererregbarkeit von Nervenzellen auszulösen oder Nervenzellen u. U. sogar nachhaltig zu schädigen. Mithilfe bildgebender Verfahren ist heute eine Detailanalyse der Schmerzverarbeitung auch am Menschen möglich.

11.44 Neurophysiologische und molekularbiologische Grundlagen

11.44.1 Nozizeptoren und Ionenkanäle

VGSC

Polymodale Nozizeptoren (C- oder Aδ-Fasern) stellen zahlenmäßig den weit überwiegenden Typ freier Nervenendigungen im Gewebe dar. Die Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen in Nozizeptoren erfolgt über die Aktivierung von spannungsgesteuerten Natriumkanälen (*voltage-gated sodium channels*, VGSC). Einige **VGSC-Isoformen** finden sich bevorzugt oder ausschließlich auf Nozizeptoren. Derzeit sind neun Gene bekannt, die für α-Untereinheiten von VGSC kodieren ($Na_v1.1$–$Na_v1.9$). Man unterscheidet Tetrodotoxin(TTX)-sensitive und TTX-insensitive VGSC. Der Besatz mit unterschiedlichen VGSC ändert sich unter verschiedenen pathophysiologisch relevanten Bedingungen (Lai et al. 2004; Roza et al. 2003). Nach einer Verletzung des peripheren Nerven akkumulieren diese Kanäle, es kommt zu einem *clustering* auf der afferenten Faser, der Somamembran und dem Axon und gleichzeitig zu einer massiven Abnahme von K^+-Kanälen (Shields et al. 2003). Die Hochregulation verschiedener Isoformen von VGSC in Verbindung mit einer Abnahme von K^+-Kanälen erleichtert die ektopische Auslösung von Aktionspotenzialen.

Prostaglandine, die unter Entzündungsbedingungen freigesetzt werden, verstärken Ionenströme durch TTX-resistente Natriumkanäle. Die Wirkung der Prostaglandine bleibt nicht auf das periphere Nervensystem beschränkt (Harvey et al. 2004). PGE2 (**Prostaglandin E2**) bindet an E2(Prostaglandin)-Rezeptoren auf inhibitorischen Interneuronen und inaktiviert α_3-Untereinheiten des Glycinrezeptors durch Phosphorylierung. Dieser Subtyp des Glycinrezeptors kommt ausschließlich im Hinterhorn vor. Wird dieser wichtige inhibitorische Transmitter in seiner Wirkung eingeschränkt, führt dies zu einer Disinhibition, d. h. nozizeptive Reize werden effektiver nach rostral weitergeleitet.

TRPV1 und ASICS

Nach Nervenverletzung oder bei diabetischer Neuropathie kommt es zur Expression von **TRPV1-Rezeptoren** (*transient receptor potential channel* oder Vanilloidrezeptor) in Fasern, in denen sie vorher nicht nachweisbar waren. TRPV1 ist ein Ionenkanal, der durch **Capsaicin**, dem wesentlichen Inhaltstoff von rotem Pfeffer, aktiviert wird (Cortright u. Szallasi 2004). Unter physiologischen Bedingungen wird der Ionenkanal durch starke Hitzereize geöffnet. Nach Sensibilisierung durch Protonen kann dieser Kanal auch durch die Körpertemperatur aktiviert werden. Mausmutanten ohne TRPV1 sind weniger empfindlich auf starke Hitzereize.

Capsaicin depolarisiert Nozizeptoren auch durch die Aktivierung von ANKTM1(*ankyrin-like protein*)-Rezeptoren, einem weiteren Mitglied der TRP(*transient receptor potential*)-Rezeptorfamilie (Jordt et al. 2004), das zusätzlich auch durch schmerzhafte Kältereize aktiviert wird (Story et al. 2003). Interessanterweise werden der TRPV1- und der ANKTM-Rezeptor, die auf zahlreichen Nozizeptoren koexprimiert werden, auch durch Endocannabinoide wie Anandamid erregt.

Protonen aktivieren neben TRPV1 auch ASICS (*acid sensing ion channels*). Vier Mitglieder dieser Ionenkanalfamilie sind auf dünnen sensorischen Fasern exprimiert und signalisieren vermutlich den pH-Wert des Gewebes. Darüber hinaus scheinen sie auch eine Rolle bei synaptischen Übertragungsvorgängen zu spielen (Bianchi u. Driscoll 2002).

11.44.2 Mechanische Reizung und Nozizeption

Die **Dehnung** von Gefäßen und Hohlorganen löst die Freisetzung von algetisch wirksamen Konzentrationen

von ATP (Adenosin-5′-Triphosphat) aus und führt über die Aktivierung von selektiv verteilten **ionotropen purinergen P2X3-Rezeptoren** zur Erregung von Nozizeptoren (Sawynok u. Liu 2003). Tiere, bei denen der ionotrope purinerge P2X3-Rezeptor fehlt oder inaktiviert wurde (P2X-Antagonisten, Antisense-Oligonukleotide), zeigen eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber chemischen Reizen, bei normaler Thermo- und Mechano-Nozizeption (Chizh u. Illes 2001).

Unter pathophysiologischen Bedingungen erhalten auch sympathische Fasern funktionellen Anschluss an Neurone im Spinalganglion und bringen sie unter den Einfluss des vegetativen Nervensystems. Es kommt im Spinalganglion zu einem Aussprossen von postganglionären Fasern aus der sympathischen Versorgung der Blutgefäße und zu einer phänotypischen Umstellung ausdifferenzierter adulter nozizeptiver Neurone, in denen **Neuropeptide** wie SP (Substanz P), CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) und Somatostatin konstitutiv exprimiert werden (Steinhoff et al. 2003).

Nach Verletzung eines Nerven bilden de-differenzierte Schwann-Zellen **Neurotrophine** (Sah et al. 2003), die mit Tyrosinkinasen (TRKA, TRKB, TRKC) und p75 (Panrezeptor für Neurotrophine), einem Mitglied der TNF(Tumornekrosefaktor)-Rezeptorfamilie, interagieren. Die Rolle dieser trophischen Faktoren (NGF: *nerve growth factor*, BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*, NT3: *neurotrophic factor 3*, GDNF: *glia-derived nerve growth factor*) wurde bisher meist nur in der Entwicklung des Nervensystems gesehen (Thoenen u. Sendtner 2002). NGF erhöht die Empfindlichkeit von Nozizeptoren für chemische und thermische Reize. Der Tumornekrosefaktor (TNFα) fördert die lokale Bildung von NGF. Die Blockade von TNFα durch Antikörper stellt einen viel versprechenden Ansatz in der Therapie schmerzhafter entzündlicher Gelenkserkrankungen dar.

Mausmutanten ohne NGF oder TRKA weisen erhebliche neurologische Defizite auf und reagieren nicht auf nozizeptive mechanische Reizung. Sie überleben nur kurze Zeit, während heterozygote Tiere sich weitgehend normal entwickeln. BDNF wird in Nervenzellen gebildet und gemeinsam mit erregenden Überträgerstoffen freigesetzt (Monteggia et al. 2004) und gewinnt so direkten Einfluss auf die synaptische Plastizität im ZNS.

11.44.3 Sensorische Reizung und Nozizeption

Sensorische Afferenzen aus der Peripherie und den inneren Organen enden an Neuronen im **Hinterhorn des Rückenmarks** oder den analogen Strukturen im verlängerten Mark. Neben primär-afferenten Fasern erhalten diese Neurone synaptischen Zustrom von deszendierenden Bahnsystemen und segmentalen Interneuronen. Die deszendierenden Bahnsysteme nehmen ihren Ursprung vorwiegend aus Strukturen des Mittelhirns und des Hirnstamms und beeinflussen Hinterhornneurone direkt oder über die Aktivierung von Interneuronen.

In zahlreichen Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks und analogen Anteilen des Trigeminuskomplexes lassen sich durch sensorische Reizung umschriebener Hautareale (kutane rezeptive Felder) überschwellige Entladungen auslösen. Steigern diese Neurone ihre Erregbarkeit, z. B. unter dem lokalen Einfluss von geringen Mengen von Glutamat, dann lösen auch vorher nur unterschwellige synaptische Afferenzen Aktionspotenziale aus. Zu einer vergleichbaren Expansion der **rezeptiven Felder** von Rückenmarksneuronen kommt es auch im Gefolge einer Entzündung. Die erregenden rezeptiven Felder sind asymmetrisch von inhibitorischen rezeptiven Feldern umgeben.

Der weitaus größte Teil der Axone von Neuronen in Lamina 1 und 5 des Rückenmarks steigt als Tractus spinothalamicus kontralateral (anterolateral) über den Lemniscus medialis zum Thalamus auf. Die **kortikale sensorische Repräsentation** (»Homunculus«) wird auch im adulten ZNS durch den afferenten Zustrom neuronaler Signale beeinflusst. Mit bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass Schmerzreize je nach Dauer und Intensität unterschiedliche kortikale und subkortikale Regionen aktivieren. Wahrscheinlich gelangen Impulse aus dem lateralen Kerngebiet des Thalamus vorwiegend zum (kontralateralen) primären und sekundären somatosensorischen Kortex (S1/S2) und zum Inselkortex und erlauben die Lokalisation des Reizes. Impulse aus dem medialen Anteil des Thalamus aktivieren verschiedene, teils bilaterale Areale des Parietal-, Frontal- und Inselkortex sowie Anteile des zingulären Kortex und weitere Strukturen des limbischen Systems und der Formatio reticularis des Hirnstamms. Die Antworten im Gyrus cinguli, dem präfrontalen Kortex und dem Inselkortex (erhält direkte Projektionen von thalamischen Kerngebieten) scheinen eng mit der emotionalen Verarbeitung von Schmerzsignalen verknüpft zu sein. Nach einer Zerstörung des Inselkortex kann Schmerz empfunden, aber nicht mehr klar beschrieben werden. Neueste Untersuchungen zeigen, dass auch die durch Empathie ausgelösten emotionalen Reaktionen auf Schmerz in diesen Strukturen eine Aktivierung auslösen (Singer et al. 2004).

11.44.4 Transmitter und Rezeptoren

Die wichtigsten an der Vermittlung von nozizeptiver Information beteiligten Transmitter sind die Aminosäure L-Glutamat, das Neuropeptid Substanz P und die hemmenden Transmitter GABA (γ-Aminobuttersäure) und Glycin sowie Opioide und Monoamine.

L-Glutamat und Substanz P sind in zahlreichen Terminalen von nozizeptiven Afferenzen kolokalisiert. GABA, Glycin und Opioide sowie andere Neuropeptide werden vorwiegend von segmentalen Interneuronen freigesetzt. Die Freisetzung von L-Glutamat führt zur Aktivierung von ionotropen und metabotropen Rezeptoren. Gleichzeitig mit der Freisetzung von Glutamat kommt es, insbesondere bei starken, länger anhaltenden Schmerzreizen auch zur Freisetzung von Substanz P und zur Aktivierung des Neurokinin-1(NK_1)-Rezeptors (s. unten).

Glutamatrezeptoren

Die rasche Aktivierung von Hinterhornneuronen durch exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) wird vorwiegend durch die Aktivierung von ionotropen L-Glutamat-Rezeptoren vom AMPA-Subtyp (α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure) ausgelöst, die in unterschiedlicher Zusammensetzung in hoher Dichte im Hinterhorn des Rückenmarks vorkommen. **AMPA-Rezeptoren** sind spannungsunabhängig und werden durch CamKII (Ca-Calmodulin-Kinase II), PKA (Proteinkinase A, aktiviert durch cAMP: 3′,5′-Adenosinmonophosphat) und PKC (Proteinkinase C) phosphoryliert (Ji et al. 2003).

Starke und länger dauernde nozizeptive Stimulation löst vermehrt NMDA-(*N*-methyl-D-Aspartat)-rezeptorvermittelte Effekte aus. **NMDA-Rezeptoren** finden sich in großer Zahl auf den Somata, Neuriten und Dendriten von Hinterhornneuronen. NMDA-Rezeptoren setzen sich immer aus einer $NMDAR_1$- und verschiedenen $NMDAR_2$-Untereinheiten zusammen. Diese unterschiedliche Zusammensetzung führt wie bei den AMPA-Rezeptoren zu einem unterschiedlichen Ansprechen auf den endogenen Liganden L-Glutamat. NMDA-Rezeptoren sind im Unterschied zu AMPA-Rezeptoren spannungsabhängig, d. h., die Aktivierbarkeit des NMDA-Rezeptors ist vom Membranpotenzial abhängig.

Eine selektive Ausschaltung von $NMDAR_1$-Untereinheiten im Rückenmark blockiert die Entwicklung einer sekundären Hyperalgesie (South et al. 2003). $NMDAR_2$-selektive Antagonisten wirken erwartungsgemäß antinozizeptiv (Malmberg et al. 2003), während eine Überexpression zu einer Verstärkung von nozizeptiven Reaktionen führt (Wei et al. 2001). NMDA-Rezeptoruntereinheiten sind eng an intrazelluläre Strukturproteine wie **PSD 93 und PSD 95** (PSD: *postsynaptic density protein*) gekoppelt. Fehlen diese postsynaptischen Strukturproteine, dann führt dies zu einer Abnahme neuropathischer Schmerzantworten in diesen Mausmutanten (Garry et al. 2003).

Die Aktivierung der G-Protein-gekoppelten metabotropen Glutamatrezeptoren (**mGluR**) löst je nach Subtyp des Rezeptors unterschiedliche intrazelluläre metabolische Signalkaskaden aus, die eng mit synaptischer Plastizität assoziiert sind. Präsynaptische mGluR modulieren an zahlreichen Synapsen die Transmitterfreisetzung. Eine Phosphorylierung ionotroper Rezeptoren (AMPA- und NMDA-Rezeptor) durch die Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren erhöht die Kinetik des Ionenflusses durch den Kanal und reduziert die Spannungsabhängigkeit des NMDA-Rezeptors.

Neurokininrezeptoren

Synaptisch freigesetzte Substanz P löst durch die Aktivierung von **Neurokinin 1(NK_1)-Rezeptoren** an Hinterhornneuronen langsam erregende synaptische Potenziale aus. Über eine Aktivierung von Phospholipase C kommt es zu einer Erhöhung des intrazellulären Calciums und zur vermehrten Phosphorylierung von ionotropen Glutamatrezeptoren vom NMDA- und AMPA-Typ (Woolf 2004). Untersuchungen an Mausmutanten, die keine Substanz P oder Neurokinin A bilden, zeigen erwartungsgemäß, dass diese Peptide bevorzugt durch sehr starke nozizeptive Reize freigesetzt werden. Überraschenderweise weisen aber Mutanten ohne einen NK_1-Rezeptor immer noch eine Antwort auf nozizeptive Reize auf. Möglicherweise werden diese Effekte über den Neurokinin 2(NK_2)-Rezeptor vermittelt.

Calcium und CREB

Wird die Zelle depolarisiert, so öffnen sich zusätzlich auch verschiedene **spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle** (Ca_v1–Ca_v3), die zu einem weiteren Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle führen. Dieser Ca^{2+}-Einstrom wird verstärkt, wenn durch die Depolarisation überschwellige Aktionspotenziale ausgelöst werden, die dann nicht nur über das Axon weitergeleitet werden, sondern auch zu einer massiven Depolarisation der somatodendritischen Membran führen. Diese **retrograd** einlaufenden Aktionspotenziale (*backfiring, backpropagating*) führen abhängig von einem engen zeitlichen Fenster entweder zu einer Verstärkung oder einer Abschwächung synaptischer Potenziale.

Durch die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration kommt es auch zur vermehrten Phosphorylierung von **CREB** (*cAMP response element binding protein*), einem konstitutiv exprimierten Transkriptionsfaktor der Nervenzelle, der als wesentlicher Kopplungsfaktor zwischen synaptischer Aktivierung und Genexpression gilt. CREB-Bindungsstellen finden sich in den Promoterregionen zahlreicher Gene. Dieser Transkriptionsfaktor aktiviert nach seiner Phosphorylierung sog. *immediate early genes* (IEG) wie *c-fos-* und *c-jun* (Azad u. Zieglgänsberger 2003).

11.44.5 Hemmung der Nozizeption

Es gibt auch Transkriptionsrepressoren wie z. B. **DREAM** (*downstream regulatory element antagonistic modulator*), das die Expression z. B. des Dynorphingens hemmt.

Da Dynorphin (endogener κ-Opioidrezeptoragonist) im Tierexperiment meist eine Hyperalgesie auslöst, ist es nicht verwunderlich, dass die transgene Ausschaltung von DREAM zu einer persistierenden Analgesie führt (Cheng et al. 2004).

GABAerge Hemmmechanismen werden durch ionotrope $GABA_A$- und metabotrope $GABA_B$-Rezeptoren vermittelt. Die Aktivierung des $GABA_A$-Rezeptors löst eine Erhöhung der Permeabilität für Cl^--Ionen aus. Der $GABA_B$-Rezeptor (typischer Agonist: Baclofen) vermittelt im Vergleich zu $GABA_A$-Rezeptoren eine langsame Hyperpolarisation. Neben GABA spielt auch **Glycin** eine wesentliche Rolle als inhibitorischer Überträgerstoff. Glycinerge Hemmmechanismen haben insbesondere im Hinterhorn des Rückenmarks Bedeutung. Die Aktivierung GABAerger und glycinerger Hemmsysteme ist ein neuartiger therapeutischer Ansatz, der hoffen lässt, dass man den nozizeptiven Einstrom kontrollieren kann, ohne gleichzeitige kognitive Einbußen durch Aktivierung rostraler GABAerger Systeme in Kauf nehmen zu müssen.

Die endogenen Liganden (körpereigene Opioide, Endorphine) für die entsprechenden **Opiatrezeptoren** (μ, δ, κ) werden im ZNS vorwiegend von Interneuronen produziert (Fields 2004). Die verschiedenen Opiatrezeptorsubtypen werden durch unterschiedliche Gene kodiert und gehören alle zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie sind sowohl prä- als auch postsynaptisch häufig auf der gleichen Faser bzw. dem gleichen Soma oder Dendriten kolokalisiert. In der Peripherie sitzen die Opiatrezeptoren auf nozizeptiven Fasern und werden durch Liganden aktiviert, die in Zellen des Immunsystems oder des Nebennierenmarks gebildet werden. Der derzeit immer noch therapeutisch wichtigste Opiatrezeptor ist der **μ-Rezeptor**, der durch typische Agonisten wie Morphin und Fentanyl angesteuert wird. Die Bindung des Agonisten löst meist eine Abnahme der neuronalen Erregbarkeit aus (Snyder u. Pasternak 2003).

Vergleichbar den Opioiden vermitteln auch **endogene Cannabinoide** meist neuronale Hemmungsvorgänge auf den verschiedenen Ebenen der Neuraxis (Iversen 2003). Derzeit sind zwei Liganden (Endocannabinoide) für zwei Cannabinoidrezeptoren (CB_1/CB_2) bekannt. Im Gegensatz zu den Opioidpeptiden, die von Peptidpräkursormolekülen durch enzymatische Spaltung gebildet und dann synaptisch aus Terminalen freigesetzt werden, stammen die (derzeit) bekannten Liganden für die CB_1/CB_2-Rezeptoren aus dem Arachidonsäuremetabolismus. Sie werden durch synaptische Aktivität lokal gebildet, diffundieren als retrogrades Signal auf die präsynaptische Terminale zurück und reduzieren die Transmitterfreisetzung (Glutamat und GABA) (Wilson u. Nicoll 2002). Die Bedeutung der Aktivierung von TRPV1-Rezeptoren auf Nozizeptoren für die therapeutisch relevanten Wirkungen von Cannabinoiden ist derzeit noch unklar (Jordt et al. 2004).

11.45 Akuter vs. chronischer Schmerz

Akute Schmerzreize erfüllen aufgrund ihrer Warnfunktion eine eminent wichtige physiologische Aufgabe. Sie führen zu raschen Abwehr- und Verhütungsreaktionen. Komplexe Nervensysteme lernen, Schmerzreize zu vermeiden. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um somatische oder psychisch aversive Reize (z. B. »Heimweh«) handelt. Aversive Reize aktivieren limbische Strukturen, in denen spätere Handlungsstrategien festgelegt werden. Im Gegensatz zum akuten Schmerz haben anhaltende chronische Schmerzzustände keine erkennbare physiologische Funktion, da sich selbst die ausgelösten Schonhaltungen häufig ungünstig auswirken.

Eine anhaltende Aktivierung von Nozizeptoren oder die Verletzung des peripheren oder des zentralen Nervensystems führen zu einer Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit auf verschiedenen Ebenen der Neuraxis. Axonale Verletzung ist dabei keine Voraussetzung für die Entwicklung von Schmerz. Auch Demyelinisierung, Immunaktivierung oder Veränderungen am Gefäßsystem können mit Hyperalgesie und Allodynie assoziiert sein.

Bereits eine sehr kurze hochfrequente Reizung nozizeptiver Afferenzen löst an Synapsen im Hinterhorn des Rückenmarks **LTP** (*long-term potentiation*) aus (Sandkühler 2000). An dieser Form **neuronaler Plastizität** sind neben NMDA- und metabotropen Glutamatrezeptoren (Gruppe 1 und 2) auch NK_1- und NK_2-Rezeptoren (für Neurokinin A) beteiligt. Diese kurzfristigen Veränderungen der synaptischen Erregbarkeit, u. a. hervorgerufen durch eine Veränderung des Phosphorylierungsstatus von ionotropen Glutamatrezeptoren, lösen in Neuronen der Schmerzmatrix aktivitätsabhängige Genexpression aus. Die Übererregbarkeit bleibt dann langfristig selbst nach Wegfall oder Blockade des auslösenden Reizes bestehen.

Da diese neuroplastischen Veränderungen im Rückenmark auch unter tiefer chirurgischer **Allgemeinnarkose** ausgelöst werden können, ist eine konsequente Anwendung präventiver Maßnahmen immer angezeigt, da extreme Überaktivierung von Nervenzellen zum Anschalten von sog. Apoptoseprogrammen führen kann. Sind davon inhibitorische Interneurone betroffen, die die Erregbarkeit von spinofugal projizierenden Nervenzellen kontrollieren, dann kommt es zu einem unkontrollierbaren Reizzufluss auf rostrale Strukturen. Im Tierexperiment führt niederfrequente elektrische Stimulation afferenter Fasersysteme zu einer Langzeithemmung der synaptischen Übertragung und zur Normalisierung einer gesteigerten synaptischen Aktivität (**LTD**: *long-term depression*). Es gibt Hinweise dafür, dass ein geringer Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration nicht Kinasen, sondern Phosphatasen aktiviert.

Zu den hervorstechendsten klinischen Beispielen neuronaler Plastizität zählen Amputationspatienten, die

in ihrem Phantomglied mitunter ähnliche oder identische Schmerzen empfinden wie im echten Körperteil, als es noch vorhanden war. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein realer Schmerz als **Phantomschmerz** überdauert, erhöht sich, wenn er kurz vor oder während der Amputation erlebt wird (Flor 2002). Nach einer Amputation kommt es im primär somatosensorischen Kortex zu nachhaltigen Reorganisationsvorgängen mit einem vermehrten Ankoppeln von erregenden Synapsen und möglicherweise auch einem Aufbau neuer Verbindungen durch Auswachsen neuer Axone (*sprouting*). In etwa der Hälfte der untersuchten Patienten führt die Unterbrechung des afferenten Inputs aus dem Stumpf durch Lokalanästhesie zur kurzfristigen Elimination des Phantomschmerzes. Dies spricht dafür, dass der Phantomschmerz auch durch einen peripheren Input modifiziert wird. Durch gezielte sensorische Stimulation lassen sich kortikale Reorganisationen, die u. U. maßgeblich an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Phantomschmerzen beteiligt sind, reduzieren oder sogar vermeiden.

11.46 Epidemiologie, Genetik, psychosoziale Faktoren

Nach Auskunft von Fachverbänden leiden etwa 6 Mio. Menschen in Deutschland an chronischen Schmerzen, von denen etwa 500.000 Patienten aufgrund der fortgeschrittenen Chronifizierung als problematische Schmerzpatienten eingestuft werden. Chronischer Schmerz ist kein Symptom einer Krankheit, sondern eine komplexe Erkrankung. Die bio-psycho-sozialen Komponenten erfordern interdisziplinäre Disease-Management-Programme in Versorgungsstrukturen, die den psychischen und körperlichen Wünschen des einzelnen Patienten entgegenkommen.

11

Die Fähigkeit, Schmerzen zu ertragen, wird von kulturellen und sozialen Faktoren beeinflusst, während die individuelle Schmerzschwelle genetisch vorgegeben ist (Mogil et al. 2000). Die Definition der *International Association of Pain* (IASP) wurde erstmals kurz nach ihrer Gründung (1974) veröffentlicht und enthält noch keinen direkten Hinweis auf Lernvorgänge oder neuronale Plastizität. Sie definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung verknüpft ist, und betrachtet Schmerz als eine Submodalität der somatischen Sensibilität, die im Gegensatz zu Hunger oder Durst auf einen Teil des Körpers lokalisiert wird.

In neueren Untersuchungen wurden **genetische Einflüsse auf die Schmerzantwort** auch mit bildgebenden Verfahren nachgewiesen (Coghill et al. 2003). Da spontaner Schmerz, wie er z. B. im Rahmen einer Migräne auftritt, an Tieren bisher nicht untersucht werden kann, gewinnen diese Untersuchungen für die Aufklärung genetischer Faktoren an Bedeutung. Unterformen der Migräne beruhen auf einer Veränderung der α-Untereinheit eines P/Q-Typ-Ca-Kanals ($Ca_v2.1$, *channelopathy*) (Ophoff et al. 1996). Genetische Veränderungen (*single nucleotide polymorphisms*), wie sie am CACNA1A-Gen bei Epilepsie nachgewiesen wurden (Jouvenceau et al. 2001), beeinflussen vermutlich die allgemeine Erregbarkeit des ZNS und damit auch die individuelle Schmerzschwelle.

Für die kongenitale Schmerzunempfindlichkeit sind Polymorphismen des TRKA/NGF-Systems verantwortlich (Mogil et al. 2000). Die Intensität, mit der schmerzhafte Reize empfunden werden, hängt von der Ausbildung opioiderger Mechanismen ab (Zubieta et al. 2003). Es ist nach wie vor nicht geklärt, welche Rolle genetische Faktoren für die erhöhte Schmerzempfindlichkeit von Frauen spielen, die insbesondere auf mechanische Schmerzreize stärker reagieren als Männer (Fillingim 2003). Wesentliche **geschlechtsspezifische Unterschiede** bestehen auch im Ansprechen auf Analgetika, wobei aber unklar ist, ob die Unterschiede vorwiegend durch eine unterschiedliche Pharmakodynamik oder eine unterschiedliche Pharmakokinetik zustande kommen. So wirken beispielsweise κ-Opioide bei weiblichen Tieren wesentlich stärker analgetisch als bei männlichen Tieren. κ-Opioidagonisten wirken besonders stark analgetisch bei rothaarigen Frauen, denen das Melanokortin-1-Rezeptorgen fehlt, das ein geschlechtsspezifisches Ansprechen bei Tier und Mensch vermittelt (Mogil et al. 2003).

11.47 Schmerztherapie

Die Bekämpfung akuter Schmerzen ist die wichtigste Voraussetzung, der **Schmerzchronifizierung** einen Riegel vorzuschieben. Ein Patient sollte frühzeitig und ausreichend mit Analgetika versorgt werden und ggf. im Verlauf einer Operation zusätzlich durch Lokalanästhesie geschützt werden, da sich andernfalls dauerhafte Veränderungen in der Signalentstehung und -weiterleitung im peripheren und bei der Verarbeitung im zentralen Nervensystem ergeben können.

Auch nach einer bereits eingetretenen Chronifizierung lassen sich durch konsequente langfristige Reduktion des neuronalen Einstroms und Dämpfung zentraler neuronaler Überaktivität noch therapeutische Erfolge erzielen, da davon auszugehen ist, dass eine aktivitätsabhängige Genexpression, die zu einer Steigerung der neuronalen Erregbarkeit geführt hat, bei einer Verminderung z. B. des synaptischen Zustroms oder der spontanen Entladungstätigkeit auch wieder abnehmen kann. Hier kommen **Antikonvulsiva, Antidepressiva und NMDA-Rezeptorblocker** zum Einsatz, die in den therapeutisch eingesetzten Konzentrationen kaum eine akute analgetische Wirkung aufweisen, aber dämpfend auf neuronale Übererregbarkeit wirken. Neben Opiaten werden auch ver-

mehrt **Cannabinoide** eingesetzt. Diese Substanzen wirken akut analgetisch und dadurch indirekt anxiolytisch und helfen bei der Extinktion aversiver Erinnerungen (Marsicano et al. 2002).

Akute Schmerzreize führen über die Aktivierung limbischer Strukturen wie der Amygdala, dem Hippokampus, großen Anteilen des Frontalkortex und des zingulären Kortex zu einer **Angstkonditionierung** (Marsicano et al. 2002). Angst vor einem wiederkehrenden akuten Schmerzerleben führt schließlich – ähnlich wie bei Folteropfern – zu Symptomen einer posttraumatischen Stresserkrankung (Asmundson et al. 2002). Diese Patienten entwickeln eine pathologisch übersteigerte angstgeprägte Erwartungshaltung gegenüber dieser Empfindung. Bleibt der Schmerz kontinuierlich unter Kontrolle, dann baut der Patient die Angst vor der nächsten Attacke ab und fokussiert außerdem seinen Blick weniger auf die erlösende Medikamentengabe.

Bei dieser Form der **pharmakologisch gestützten kognitiven Verhaltenstherapie** tritt der vom Patienten aufgrund seiner früheren Erfahrung erwartete Schmerz (» ... es tut ja doch wieder weh, von A nach B zu gehen«) durch eine vorherige Schmerzausschaltung (Schmerzlinderung) nicht auf. Dieser »Vorhersagefehler« ist ein entscheidender Faktor für das »Überschreiben« alter und das Erlernen neuer Verhaltensmuster. Durch diesen Lernprozess entwickelt der Patient Vertrauen in eine schmerztherapeutische Maßnahme, die er auch durch das eigene Verhalten steuern kann und die so nicht nur schmerzreduzierend, sondern auch im weitesten Sinne anxiolytisch wirksam wird. Aus diesem Grund sollten auch Rehabilitationsmaßnahmen möglichst unter analgetischer Medikation durchgeführt werden. Es ist einleuchtend, dass nur eine schmerzfreie oder -arme Übungsbehandlung keine Ängste aufbaut und die Bereitschaft und die Motivation des Patienten erhält.

Die Überzeugung des Arztes in die Wirksamkeit der Medikation verstärkt den Wirkeffekt beim Patienten (Ploghaus et al. 2003). Der schmerzlindernde Effekt von **Plazebo** ist eine unbewusste Aktivierung endogener Systeme durch engagierte Behandler. Mit bildgebenden Verfahren konnte die Beteiligung endogener opioiderger Mechanismen (Petrovic et al. 2002) an der Plazebowirkung (Wager et al. 2004) nachgewiesen werden.

Plazebowirkungen, wie sie bei allen medizinischen und psychotherapeutischen Behandlungen auftreten, sind messbare körperliche Behandlungseffekte, die zu anhaltenden Verhaltensänderungen führen. Eine Verstärkung der Plazebowirkung ist kein unlauterer Täuschungsversuch durch den Arzt. Lernvorgänge im Rahmen einer therapeutisch relevanten Plazebowirkung hängen wesentlich von der Verabreichungsform und den Einnahmeanweisungen ab. Durch Konditionierung wird durch eine wirksame Verumtherapie die Assoziation zwischen der Einnahme eines Medikaments oder einer therapeutischen Maßnahme und dem Gefühl der Besserung hergestellt und gesteigert. In diese Lernvorgänge werden auch die Rahmenbedingungen (Ort, Applikationsart, Therapeut), unter denen die Maßnahmen bereits erfolgreich waren, einbezogen und möglichst beibehalten. Diese gelernten Erfahrungen beeinflussen dann über ihren Plazeboeffekt zunehmend den Therapieerfolg.

Literatur

Asmundson GJG, Coons MJ, Taylor S, Katz J (2002) PTSD and the experience of pain: research and clinical implications of shared vulnerability and mutual maintenance models. Can J Psychiatry 47: 93

Azad SC, Zieglgänsberger W (2003) Was wissen wir über die Chronifizierung von Schmerz? [Transition from acute pain to chronic pain states] Schmerz 17: 441–444

Bianchi L, Driscoll M (2002) Protons at the gate: DEG/ENaC ion channels help us feel and remember. Neuron 34: 337–340

Cheng HYM, Laviolette SR, van der Kooy D, Penninger JM (2004) DREAM ablation selectively alters THC place aversion and analgesia but leaves intact the motivational and analgesic effects of morphine. Eur J Neurosci 19: 3033–3041

Chizh BA, Illes P (2001) P2X receptors and nociception. Pharmacol Rev 53: 553–568

Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF (2003) Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. Proc Natl Acad Sci USA 100: 8538–8542

Cortright DN, Szallasi A (2004) Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1 – An update. Eur J Biochem 271: 1814–1819

Fields H (2004) State-dependent opioid control of pain. Nature Rev Neurosci 5: 565–575

Fillingim RB (2003) Sex-related influences on pain: a review of mechanisms and clinical implications. Rehabil Psychol 48: 165–174

Flor H (2002) Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. Lancet Neurol 1: 182–189

Garry EM, Moss A, Delaney A et al (2003) Neuropathic sensitization of behavioral reflexes and spinal NMDA receptor/CaM kinase II interactions are disrupted in PSD-95 mutant mice. Curr Biol 13: 321–328

Harvey RJ, Depner UB, Wassle H et al (2004) GlyR alpha 3: an essential target for spinal PGE(2)-mediated inflammatory pain sensitization. Science 304: 884–887

Iversen L (2003) Cannabis and the brain. Brain 126: 1252–1270

Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ (2003) Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? Trends Neurosci 26: 696–705

Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH et al (2004) Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. Nature 427: 260–265

Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A, Ramesh V, Zuberi SM, Kullmann DM, Hanna MG (2001) Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. Lancet 358: 801–807

Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS (2004) Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. Annu Rev Pharmacol Toxicol 44: 371–397

Malmberg AB, Gilbert H, McCabe RT, Basbaum AI (2003) Powerful antinociceptive effects of the cone snail venom-derived subtype-selective NMDA receptor antagonists conantokins G and T. Pain 101: 109–116

Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC et al (2002) The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. Nature 418: 530–534

Mogil JS, Yu L, Basbaum AI (2000) Pain genes? Natural variation and transgenic mutants. Annu Rev Neurosci 23: 777–811
Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ et al (2003) The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. Proc Natl Acad Sci USA 100: 4867–4872
Monteggia LM, Barrot M, Powell CM et al (2004) Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. Proc Natl Acad Sci USA 101: 10827–10832
Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al (1996) Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. Cell 87: 543–552
Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M (2002) Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. Science 295: 1737–1740
Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D (2003) Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. Trends Cogn Sci 7: 197–200
Roza C, Laird JMA, Souslova V, Wood JN, Cervero F (2003) The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J Physiol (Lond) 550: 921–926
Sah DWY, Ossipov MH, Porreca F (2003) Neurotrophic factors as novel therapeutics for neuropathic pain. Nature Rev Drug Discov 2: 460–472
Sandkühler J (2000) Learning and memory in pain pathways. Pain 88: 113–118
Sawynok J, Liu XJ (2003) Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. Prog Neurobiol 69: 313–340
Shields SD, Eckert WA, Basbaum AI (2003) Spared nerve injury model of neuropathic pain in the mouse: a behavioral and anatomic analysis. J Pain 4: 465–470
Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. Science 303: 1157–1162
Snyder SH, Pasternak GW (2003) Historical review: opioid receptors. Trends Pharmacol Sci 24: 198–205
South SM, Kohno T, Kaspar BK et al (2003) A conditional deletion of the NR1 subunit of the NMDA receptor in adult spinal cord dorsal horn reduces NMDA currents and injury-induced pain. J Neurosci 23: 5031–5040
Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T (2003) Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. Arch Dermatol 139: 1479–1488
Story GM, Peier AM, Reeve AJ et al (2003) ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. Cell 112: 819–829
Thoenen H, Sendtner M (2002) Neurotrophins: from enthusiastic expectations through sobering experiences to rational therapeutic approaches Nature Neurosci 5(Suppl): 1046–1050
Wager TD, Rilling JK, Smith EE et al (2004) Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. Science 303: 1162–1167
Wei F, Wang GD, Kerchner GA, Kim SJ, Xu HM, Chen ZF, Zhuo M (2001) Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain NR2B overexpression. Nature Neurosci 4: 164–169
Wilson RI, Nicoll RA (2002) Endocannabinoid signaling in the brain. Science 296: 678–682
Woolf CJ (2004) Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med 140: 441–451
Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR et al (2003) COMT val158met genotype affects µ-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science 299: 1240–1243

Grundlagen und Methoden der klinischen Psychopharmakologie

12 Klinische Elektrophysiologie im Wachzustand

Bernd Saletu, Peter Anderer, Elisabeth Grätzhofer und Gerda M. Saletu-Zyhlarz

Seit der Entwicklung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch Hans Berger im Jahr 1929 wird versucht, medikamentös induzierte Veränderungen des menschlichen Hirnstrombildes zur Klassifikation psychopharmakologischer Substanzen und zur Beurteilung ihrer Pharmakodynamik im Zielorgan, dem Gehirn, einzusetzen. Diesbezügliche Untersuchungen basierten ursprünglich auf visueller Evaluation (Bente u. Itil 1954; Fink 1959), in den 1960-er und 1970-er Jahren auf der computergestützten quantitativen Analyse von Einzelableitungen (Fink 1975; Herrmann 1982; Itil 1974; Saletu 1976) und seit den 1980-er Jahren auf jener von Mehrkanalableitungen und darauf folgendem EEG-Mapping (Anderer et al. 1987; Buchsbaum et al. 1985; Dierks et al. 1993; Duffy et al. 1981; Galderisi et al. 1996; Itil et al. 1985; John et al. 1988; Lehmann et al. 1993; Maurer u. Dierks 1991; Saletu et al. 1987; 1990a,b, 1991 a,b, 1996 a,b, 1997, 2002, Saletu-Zyhlarz et al. 1997). So gelang es mittels Pharmako-EEG, objektiv und quantitativ zu bestimmen, ob, wie, wann und in welchem Dosisbereich eine Substanz eine Wirkung auf das menschliche Zentralnervensystem (ZNS) ausübt (Saletu et al. 2002).

Vor etwa einem Jahrzehnt wurde die Methode der **EEG-Tomographie** – wie beispielsweise LORETA (*low-resolution electromagnetic tomography*) – entwickelt, die es ermöglicht, den exakten Wirkort einer Substanz im Gehirn zu lokalisieren. LORETA berechnet die glatteste aller möglichen dreidimensionalen Stromdichteverteilungen, basierend auf der Annahme, dass benachbarte Neurone simultan und synchron aktiviert werden (Pascual-Marqui et al. 1994). In einer Weiterentwicklung des Verfahrens (Pascual-Marqui et al. 1999) können nun simultan aktive elektrische Generatoren im Talairach-Koordinatensystem (Talairach u. Tournoux 1988) lokalisiert werden. Dabei wird der Lösungsraum entsprechend der anatomischen Struktur auf Bereiche mit kortikaler grauer Hirnsubstanz und den Hippokampus beschränkt. Somit kombiniert LORETA die hohe zeitliche Auflösung des EEG mit einer Quellenlokalisationsmethode, die eine wirklich dreidimensionale Tomographie der elektrischen Hirnaktivität und der intrakortikalen Zielregionen psychotroper Substanzen ermöglicht (Saletu et al. 2005a,b, 2006).

12.1 EEG-Mapping zur Klassifikation von Psychopharmaka

Pharmako-EEG-Studien bei normalen Probanden zeigten, dass Vertreter verschiedener Psychopharmakaklassen unterschiedliche Veränderungen im EEG-Mapping bewirkten (Saletu et al. 2002, 2006):

- Nach **sedierenden Antipsyochotika**, z. B. 50 mg Chlorpromazin, fand sich eine Reduktion der Gesamtleistung, eine Erhöhung der δ/θ-Power, eine Verminderung der α- und β-Power und eine Verlangsamung aller Zentroide sowie des Gesamtzentroids (Abb. 12.1).
- Im Gegensatz dazu bewirkte das **nichtsedierende Antipsychotikum** Haloperidol (3 mg) keine Veränderung der Gesamtleistung, eine Zunahme der δ/θ-Power (besonders von θ), eine leichte Abnahme der α- und Zunahme der β-Power, während die Zentroide keine Veränderung zeigten.
- **Sedierende Antidepressiva** des Imipramin-Amitriptylin-Typs reduzierten die Gesamtleistung, die absolute δ/θ- und α-Power, die relative α- und in geringerem Maße auch β-Power, während sie die relative δ/θ-Power erhöhten und das Gesamtzentroid verlangsamten.
- **Nichtsedierende Antidepressiva**, wie beispielsweise 20 mg Citalopram, reduzierten ebenfalls die Gesamtleistung, die absolute δ/θ- und α-Power, erhöhten jedoch die absolute und relative β-Power, verlangsamten das δ/θ-Zentroid und beschleunigten das α-, β- und Gesamtzentroid.
- **Tagestranquilizer**, wie 30 mg Clobazam, induzierten eine Reduktion der Gesamtleistung sowie der absoluten und relativen δ/θ- und α-Power und eine Vermehrung der absoluten und relativen β-Power. Das δ/θ- und teilweise das β-Zentroid zeigten eine Verlangsamung, das Gesamtzentroid eine Beschleunigung. **Nachttranquilizer** bewirkten eine Reduktion der Gesamtleistung sowie der absoluten und relativen α-Power, eine Erhöhung der absoluten und relativen β- sowie der relativen δ/θ-Power, eine Verlangsamung des δ/θ-Zentroids und Beschleunigung des α- und Gesamtzentroids.
- **Psychostimulanzien**, z. B. 20 mg Amphetamin, reduzierten die Gesamtleistung, die absolute δ/θ-, α- und β- sowie die relative δ/θ-Power und erhöhten die relative α-Power. Das Gesamtzentroid zeigte eine Beschleunigung.
- **Nootropika**, z. B. 600 mg Pyritinol, erhöhten die Gesamtleistung sowie die absolute α- und β-Power, reduzierten die relative δ/θ- und vermehrten die relative α-Power, beschleunigten das δ/θ- sowie das Gesamtzentroid und verlangsamten das α-Zentroid. Dies stimmt mit ihrer vigilanzfördernden Wirkung auf das Gehirn überein.

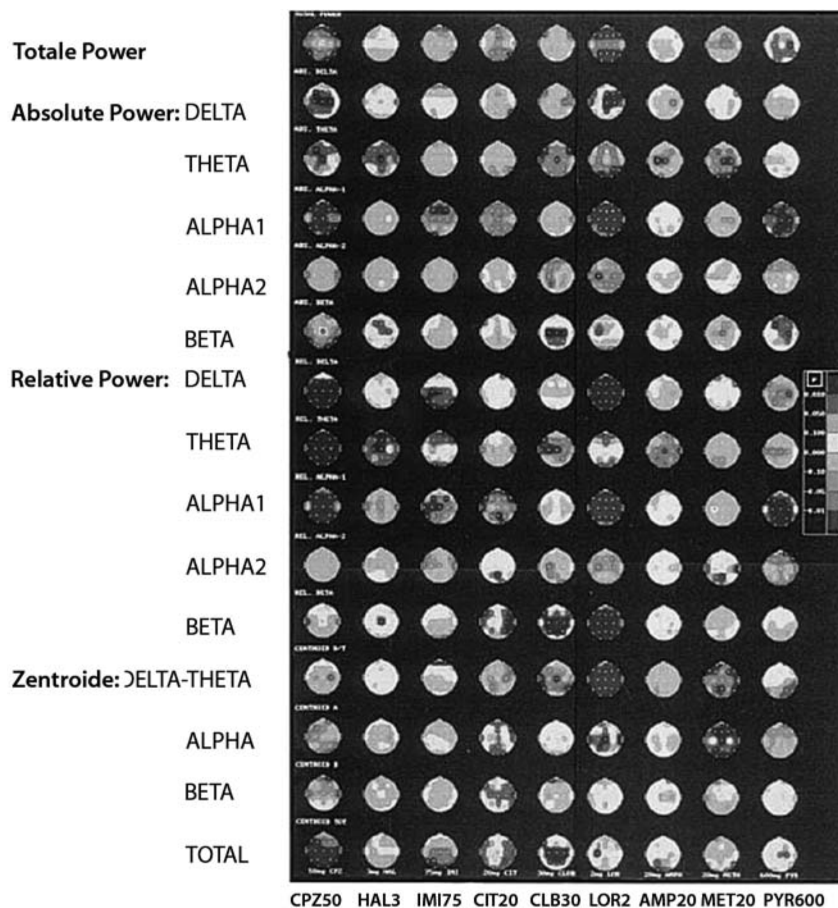


Abb. 12.1. *Statistical probability maps* (SPM) hinsichtlich der EEG-Unterschiede zwischen neun repräsentativen Medikamenten der Hauptpsychopharmakaklassen und Plazebo nach akuter oraler Verabreichung (Zeit des pharmakodynamischen Wirkungsmaximums meist 2 h nach Medikation). Gezeigt werden Unterschiede in 15 EEG-Variablen (*von oben nach unten*), gesehen aus der Vogelperspektive. *Weiße Punkte:* Elektrodenpositionen. *Orange*, *Rot* und *Dunkelrot* stellen eine signifikante (p < 0,10; 0,05; 0,01) Zunahme im Vergleich zu Plazebo dar, *Dunkelgrün*, *Hellblau* und *Dunkelblau* eine signifikante (p < 0; 10; 0,05; 0,01) Abnahme. *Von links nach rechts* lassen sich unterschiedliche Veränderungen nach Einzeldosen von 50 mg Chlorpromazin (*CPZ50*, n = 15), 3 mg Haloperidol (*HAL3*, n = 20), 75 mg Imipramin (*IMI75*, n = 15), 20 mg Citalopram (*CIT20*, n = 20), 30 mg Clobazam (*CLB30*, n = 15), 2 mg Lorazepam (*LOR2*, n = 15), 20 mg Amphetamin (*AMP20*, n = 15), 20 mg Methamphetamin (*MET20*, n = 20) und 600 mg Pyritinol (*PYR600*, n = 12) erkennen. Während beispielsweise 50 mg Chlorpromazin zu einer Zunahme der absoluten δ/θ-Power und Abnahme der α-Power führt (ZNS-Sedierung), sieht man nach 600 mg Pyritinol eine Zunahme der absoluten α-1 und β-Power (Vigilanzverbesserung). (s. auch Farbtafel am Buchende)

12.2 EEG-Mapping zur Bestimmung der zerebralen Bioverfügbarkeit psychotroper Substanzen

12.2.1 Zeit-Wirkungs-Beziehung

Der zeitliche Ablauf der zerebralen Bioverfügbarkeit einer psychotropen Substanz im menschlichen Gehirn kann durch Veränderungen in nur einer Variable oder mittels EEG-Mapping multivariater Varianzanalysen (MANOVA) und Hotelling-T^2-Tests veranschaulicht werden (Abb. 12.2). In Phase-I-Studien können Beginn, Maximum und Ende der zentralen Wirkung eines Medikaments objektiv und quantitativ bestimmt werden (Saletu et al. 2002, 2006). Es besteht die Möglichkeit, diese pharmakodynamischen Veränderungen mit pharmakokinetischen Daten in Beziehung zu setzen (Saletu et al. 1996b). Bei Patienten kann die Untersuchung von Einzeldosiseffekten wertvolle Hinweise auf die Prognose einer geplanten Behandlung liefern, z. B. β-Verminderung bei Schizophrenie (Saletu et al. 1990b) oder δ-Abnahme bei Demenz (Saletu et al. 1991b).

12.2.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Auch Dosis-Wirkungs-Beziehungen können mittels multivariater Analysemethoden (MANOVA) mit Hotelling-T^2-Tests und EEG-Mapping bestimmt werden (Abb. 12.2) (Saletu et al. 2002, 2006). So lässt sich die minimale, zentral wirksame Dosis einer Versuchssubstanz beim Menschen feststellen, wodurch in späteren offenen und dop-

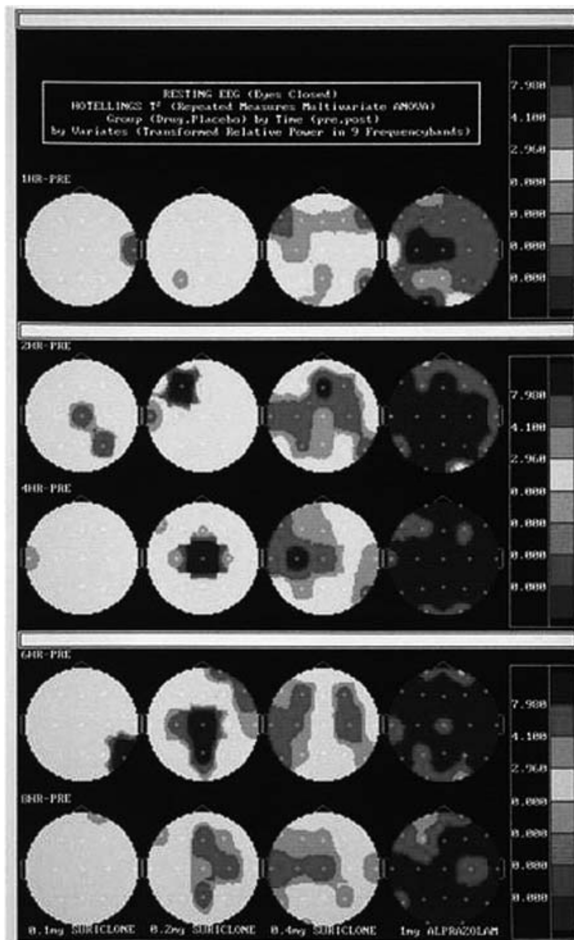


Abb. 12.2. Maps hinsichtlich der EEG-Unterschiede zwischen 0,1 mg, 0,2 mg und 0,4 mg Suriclon und 1 mg Alprazolam (*von links nach rechts*) im Vergleich zu Plazebo 1, 2, 3, 6 und 8 h nach Medikation (*von oben nach unten*), gesehen aus der Vogelperspektive (Nase *oben*, linkes Ohr *links*, rechtes Ohr *rechts*). *Weiße Punkte:* Elektrodenpositionen. Die Maps beruhen auf Hotelling-T^2-Tests basierend auf multivariaten Varianzanalysen (MANOVA) der relativen Power in neun Frequenzbändern [ln(power%/100 – power%) Transformation] für jede einzelne Elektrode (Ruhe-EEG, n = 15). Die *Farbskala* zeigt T^2-Werte, wobei *warme Farben* signifikante Unterschiede darstellen: > 2,96 = p < 0,10; > 4,1 = p < 0,05; > 7,98 = p < 0,01. Mit steigenden Dosen übt Suriclon im Vergleich zu Plazebo eine zunehmende zentrale Wirkung aus, die sich topographisch zuerst über dem Vertex, rechtsparietalen und temporalen Regionen erkennen lässt. Die enzephalotrope Wirkung der Einzeldosen setzt bereits in der ersten Stunde nach Medikation ein und hält bis zur 8. Stunde an. Die Referenzsubstanz 1 mg Alprazolam erzielt die stärksten ZNS-Effekte. (s. auch Farbtafel am Buchende)

pelblinden, plazebokontrollierten Studien komplizierte und frustrierende Untersuchungen bei Patienten vermieden werden können. Außerdem lassen sich Informationen gewinnen über Veränderungen der ZNS-Effekte ab einer bestimmten Dosis, wie beispielsweise den Wechsel von einem aktivierenden auf einen inhibierenden Effekt nach Benzamiden oder von einem Tages- auf ein Nachttranquilizerprofil bei Benzodiazepinen.

12.2.3 Bioäquipotenz

Ähnlich wie die Zeit-Wirkungs- und Dosis-Wirkungs-Beziehungen lässt sich auch die Bioäquipotenz einer Versuchssubstanz feststellen und mit jener eines bereits im klinischen Alltag erprobten Medikaments vergleichen (Saletu et al. 2002, 2006). Dies ist von entscheidender Bedeutung bei der Bestimmung der adäquaten Dosis in späteren klinischen Studien an Patienten. Aufgrund der unterschiedlich starken Wirkung, die eine Substanz auf das ZNS normaler Probanden und Patienten ausübt, wäre es ohne derartige Berechnungen enorm schwierig, basierend auf den Ergebnissen von Phase-I-Studien an normalen Probanden die optimale Einzel- und Tagesdosis für Patienten zu bestimmen.

12.3 EEG-Mapping zur Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen

EEG-Mapping-Untersuchungen bei medikationsfreien Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie

- Schizophrenie,
- Depression,
- Angst- und Zwangsstörungen,
- Demenzerkrankungen und
- Alkoholabhängigkeit

wurden mit denen normaler Kontrollen verglichen (Saletu et al. 2002, 2005a; Abb. 12.3).

Bei **schizophrenen Patienten** ergab sich eine Abnahme der α- und eine Zunahme der β-Aktivität sowie eine Beschleunigung des β-Zentroids, was auf einen Zustand erhöhter Erregbarkeit schließen lässt. Während Schizophrene mit vorwiegender Negativsymptomatik zusätzlich eine bitemporale und frontale Zunahme der δ/θ-Power zeigten, fand sich bei jenen mit vorwiegender Positivsymptomatik eine Abnahme. Die Zunahme langsamer Aktivitäten weist auf einen organischen Faktor in der Pathogenese des negativen Syndroms hin (Abb. 12.3).

Bei **menopausalen Patientinnen mit Depression** fanden sich als charakteristische Veränderungen im EEG-Mapping eine Abnahme der absoluten Power in allen Frequenzbändern, eine tendenzielle Zunahme der relativen δ/θ- und β-Power sowie Abnahme der α-Power, eine Verlangsamung des δ/θ-Zentroids und Beschleunigung des α- und β-Zentroids, was eine Vigilanzabnahme widerspiegelt (Saletu et al. 1996a; Abb. 12.3).

Patienten mit **generalisierter Angststörung** (GAD, *generalized anxiety disorder*) assoziiert mit nichtorganischer Insomnie zeigten eine Erhöhung der Gesamtleistung, der absoluten δ/θ- und α-Power sowie der relativen α-Power und eine Abnahme der relativen β-Power, was neurophysiologisch auf eine Hypervigilanz schließen lässt (Saletu-Zyhlarz et al. 1997). Dieses EEG-Muster

12

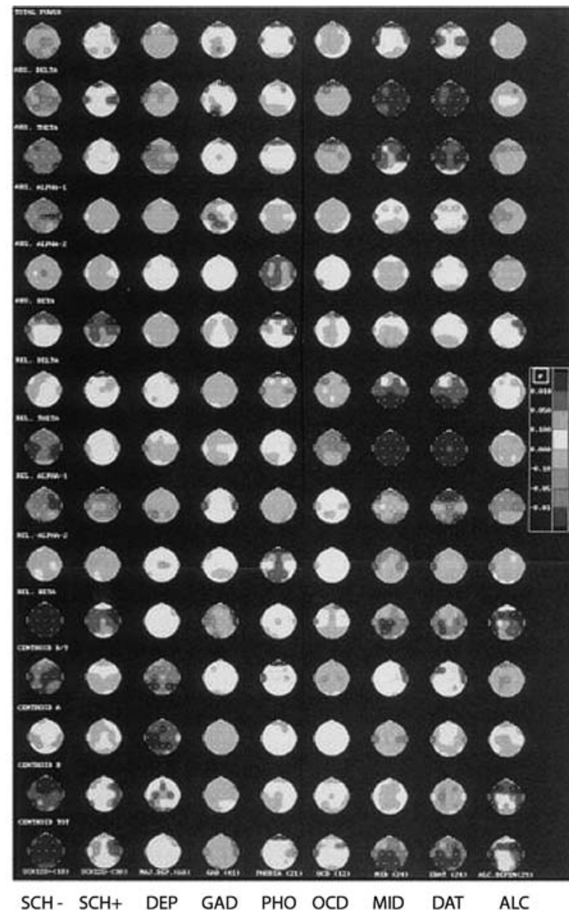


Abb. 12.3. Maps hinsichtlich der EEG-Unterschiede zwischen neun Gruppen psychischer Erkrankungen und normalen Kontrollen. Für die technische Beschreibung der Maps und die Farbskala Abb. 12.1. *Von links nach rechts* lassen sich unterschiedliche Veränderungen bei Patienten mit Schizophrenie mit vorwiegender Negativsymptomatik (*SCH–*, n = 18) und vorwiegender Positivsymptomatik (*SCH+*, n = 30), Depression (*DEP*, n = 60), generalisierter Angststörung (*GAD*, n = 41), Agoraphobie (*PHO*, n = 21), Zwangsstörung (*OCD*, n = 12), Multiinfarktdemenz (*MID*, n = 24), Alzheimer-Demenz (*DAT*, n = 24), Alkoholabhängigkeit (*ALC*, derzeit abstinent, n = 29) im Vergleich zu normalen Kontrollen erkennen. Schizophrene mit vorwiegender Positivsymptomatik zeigen beispielsweise eine Reduktion der absoluten δ- und θ-Power, während sich bei Schizophrenen mit vorwiegender Negativsymptomatik eine Erhöhung findet. (s. auch Farbtafel am Buchende)

zeigte Ähnlichkeiten mit jenem einer anderen Angststörung, der **Agoraphobie** mit und ohne Panikstörung, bei der sich allerdings im Unterschied zur generalisierten Angststörung auch eine Erhöhung der β-Aktivität und eine Beschleunigung des δ/θ- und α-Zentroids fand. **Zwangsstörungen** (OCD, *obsessive-compulsive disorders*) ergaben ein anderes Aktivitätsmuster, das durch eine Abnahme der Gesamtleistung, der absoluten und relativen δ/θ- sowie der absoluten β-Power und eine Zunahme der relativen α-Power sowie eine Verlangsamung des δ/θ-Zentroids gekennzeichnet war. Somit finden sich bei unterschiedlichen Angststörungen unterschiedliche elektrophysiologische Erscheinungsbilder (Abb. 12.3).

Patienten mit **Demenzerkrankungen des vaskulären** (Multiinfarktdemenz) **und des degenerativen Typs** (senile Demenz, Alzheimer-Demenz) zeigten eine massive Erhöhung der absoluten δ/θ-Power, eine Zunahme der relativen δ/θ-, eine Abnahme der α- und β-Power sowie eine Beschleunigung des δ/θ- und Verlangsamung des α- und β-Zentroids (Saletu et al. 1991b; Abb. 12.3). Somit fand sich bei beiden Demenztypen eine Vigilanzabnahme, während sich Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen hinsichtlich der Asymmetrieindizes und der Differenz zwischen minimaler und maximaler Leistung zeigten. Unter **Vigilanz** versteht man seit Head (1923) die Verfügbarkeit und den Organisationsgrad des menschlichen adaptiven Verhaltens, das wiederum vom dynamischen Zustand des neuronalen Netzwerks abhängig ist. Letzterer lässt sich objektiv und quantitativ durch computerisierte EEG-Analyse messen. Mithilfe neuronaler Netzwerkstatistik hinsichtlich der Ergebnisse in der absoluten δ/θ-Power gelang es, 90% der Demenzpatienten korrekt zu klassifizieren.

Alkoholabhängige Patienten zeigten vorwiegend eine Zunahme der absoluten und relativen β-Aktivität und eine Abnahme der α- und δ/θ-Aktivität sowie eine Verlangsamung des δ/θ- und Beschleunigung des β-Zentroids (Abb. 12.3).

Bei jedem einzelnen Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung ist es daher möglich, routinemäßig 36 Variablen umfassende EEG-Maps anzufertigen und so die Unterschiede zwischen ihm und einer normalen Kontrollgruppe als Zahl der Standardabweichungen von der Norm (Z-Werte) darzustellen (Abb. 12.4). So weisen beispielsweise eine Zunahme der δ/θ-Aktivität, eine Abnahme der α- und β-Aktivität und eine Verlangsamung des Gesamtzentroids auf eine Demenzerkrankung hin (Saletu et al. 1991b). Die optimale Therapie für diesen Patienten wäre jene, die Veränderungen induziert, die den durch die Erkrankung hervorgerufenen Alterationen entgegengesetzt sind (Schlüssel-Schloss-Prinzip, ► 12.5) Saletu et al. 2005a; Abb. 12.4).

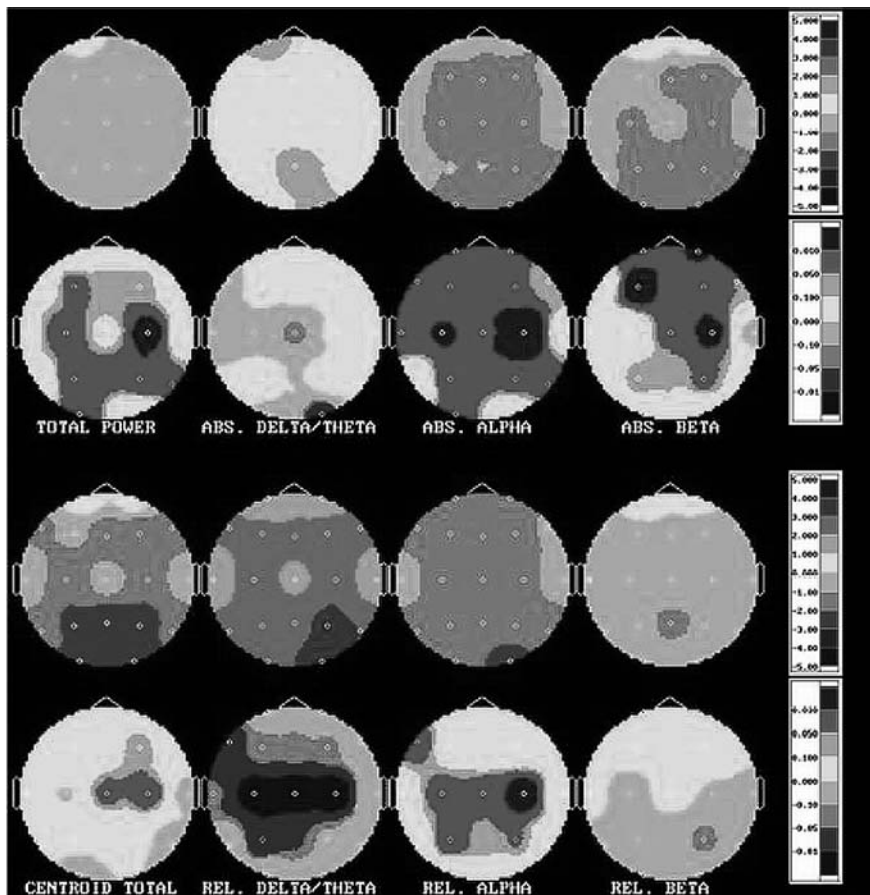


Abb. 12.4. Zum elektrophysiologischen Schlüssel-Schloss-Prinzip in der Diagnose und Therapie psychischer Erkrankungen. *Zeile 1 und 3*: Unterschiede zwischen einer 56-jährigen Patientin mit Alzheimer-Demenz (atypische oder gemischte Form) (ICD-10: F00.2) und einer altersentsprechenden normalen Kontrollgruppe, dargestellt in Z-Werten (Unterschiede zur Norm in Zahl der Standardabweichungen von der Norm) in Gesamtleistung, absoluter δ/θ-, α- und β-Power (*Zeile 1*) sowie im Gesamtzentroid, der relativen δ/θ-, α- und β-Power (*Zeile 3*). *Zeile 2 und 4*: Unterschiede zwischen 600 mg Pyritinol und Plazebo bei Gesunden (Gesamtleistung, absolute δ/θ-, α- und β-Power in *Zeile 2*, Gesamtzentroid, relative δ/θ-, α- und β-Power in *Zeile 4*). *Gelb und Hellgrün* stellen eine Zunahme bzw. Abnahme im Bereich von einer Standardabweichung von der Norm dar, *Ocker und Dunkelgrün* Unterschiede zwischen einer und zwei Standardabweichungen, *Rot* eine signifikante Zunahme von zwei oder mehr Standardabweichungen von der Norm und *Blau* eine signifikante Abnahme von zwei oder mehr Standardabweichungen von der Norm. Die EEG-Veränderungen bei Gesunden nach Verabreichung des Nootropikums sind den durch die Erkrankung hervorgerufenen Alterationen entgegengesetzt (Schlüssel-Schloss-Prinzip). (s. auch Farbtafel am Buchende)

12.4 EEG-Tomographie zur Lokalisation von Psychopharmakaeffekten

Während es mittels EEG-Mapping nicht möglich ist, bei Veränderungen direkt auf die darunterliegenden Strukturen als Generatoren zu schließen (da das Gehirn ein Leitungsmedium darstellt), gelingt es nun mittels EEG-Tomographie, die Angriffspunkte unterschiedlicher Medikamente im zerebralen Kortex exakt zu lokalisieren (Pascual-Marqui et al. 1994, 1999; Saletu et al. 2002, 2005a, 2006); Abb. 12.5 zeigt dies für

- Haloperidol,
- Citalopram,
- Lorazepam und
- Methylphenidat.

Nach 3 mg **Haloperidol** p.o. zeigte die δ-Power eine Zunahme im linken Temporallappen (Abb. 12.5), die Veränderungen erreichten jedoch im Omnibustest nichtstatistisches Signifikanzniveau (Tab. 12.1). Die Zunahme der schnellen α-2-, β-1-, β-2 und β-3-Power erreichte hingegen Signifikanzniveau. Die α-2-Power zeigte eine symmetrische Zunahme in der posterioren Hirnregion, die β-Power stieg medial im Frontallappen und dem Gyrus cinguli und lateral im linken parietotemporalen Lappen.

Nach 20 mg **Citalopram** p.o. fand sich eine Zunahme der δ-Power links temporal und frontal (Abb. 12.5). Diese Veränderung hatte sich in der EEG-Topographie nicht gezeigt (Abb. 12.1). Eine Zunahme der schnellen α- und β-Aktivität ließ sich v. a. rechts in den frontotemporalen kortikalen Regionen beobachten.

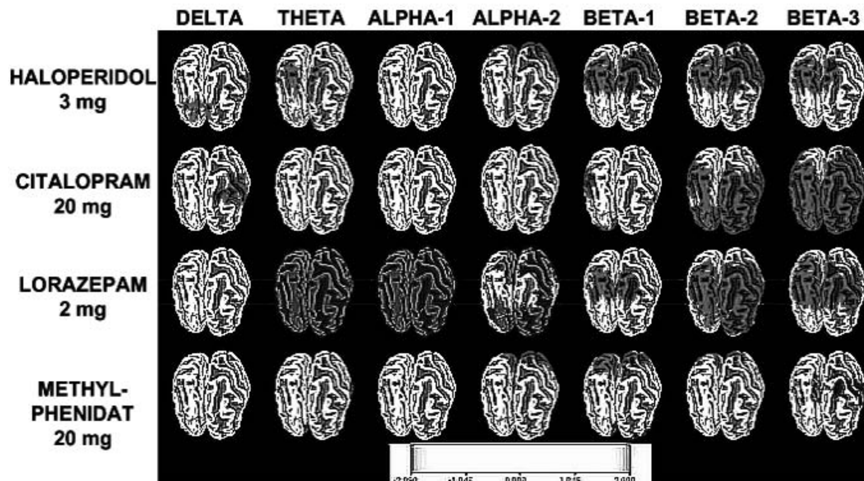


Abb. 12.5. EEG-LORETA-Images der Unterschiede zwischen repräsentativen Medikamenten der vier Hauptpsychopharmakaklassen und Plazebo bei 20 normalen Probanden, projiziert auf die Kortexoberfläche. Ansicht von oben/vorne; anatomische Strukturen sind in *Grautönen* dargestellt, *Rot* zeigt eine Zunahme, *Blau* eine Abnahme der zerebralen kortikalen Aktivität im Vergleich zu Plazebo ($p < 0{,}05$). Die akute orale Verabreichung von 3 mg des Antipsychotikums Haloperidol, 20 mg des Antidepressivums Citalopram, 2 mg des Tranquilizers Lorazepam und 20 mg des Psychostimulans Methylphenidat zeigt in den sieben dargestellten Frequenzbändern unterschiedliche regionale Effekte auf die elektrophysiologische Hirnfunktion zum Zeitpunkt des pharmakodynamischen Wirkungsmaximums (Haloperidol: 4 h, Citalopram: 6 h, Lorazepam: 6 h, Methylphenidat: 4 h nach Medikation); maximale t-Werte (t_{max}) und Anzahl der signifikant veränderten Voxels ▫ Tab. 12.1. (s. auch Farbtafel am Buchende)

Tab. 12.1. Omnibus-Signifikanztest bezüglich EEG-tomographischer Unterschiede zwischen medikamenten- und plazeboinduzierten Veränderungen basierend auf dem Binominaltest in sieben Frequenzbändern (n = 20)

	Lorazepam			Haloperidol			Methylphenidat			Citalopram		
	t_{max} [a]	N_{SIG} [b]	Region [c]	t_{max}	N_{SIG}	Region	t_{max}	N_{SIG}	Region	t_{max}	N_{SIG}	Region
δ 1,5–6 Hz	–2,3	78		2,8	113		2,6	**178**	T_R,F_R, L_R,S_R	2,8	**173**	T_L,F_L, P_L
θ 6–8 Hz	–6,0	**2394**	F,T,P,L, O,S	2,6	43		–2,6	21		1,6	0	
α-1 8–10 Hz	–6,4	**2394**	F,T,P,L, O,S	1,8	0		–2,0	0		–2,0	0	
α-2 0–12 Hz	–3,9	**1370**	F_L,T, O, L,P_L,S_L	3,4	**1073**	T,O,P, L,S_R	2,9	**147**	T_R,L_R	2,9	**198**	T_R,F_R, L_R,S_R
							2,8	**190**	O_L,T_L,P_L			
β-1 12–18 Hz	3,0	107		3,5	**137**	F,L	–3,0	**197**	F_L	3,0	**618**	F_R,T_R,P_R, L_R,S_R
				2,9	**64**	T_L,P_L						
β-2 18–21 Hz	4,5	**606**	F_L,T_L,P_L, L,S_L	4,2	**190**	T_L,P_L,S_L	2,7	114		3,7	**1651**	F,T,L,P,S
				3,6	**133**	F,L						
β-3 21–30 Hz	4,2	**319**	F,P_L,L	3,3	**139**	F,L	–2,5	66		3,8	**1856**	F,T,P,L,S

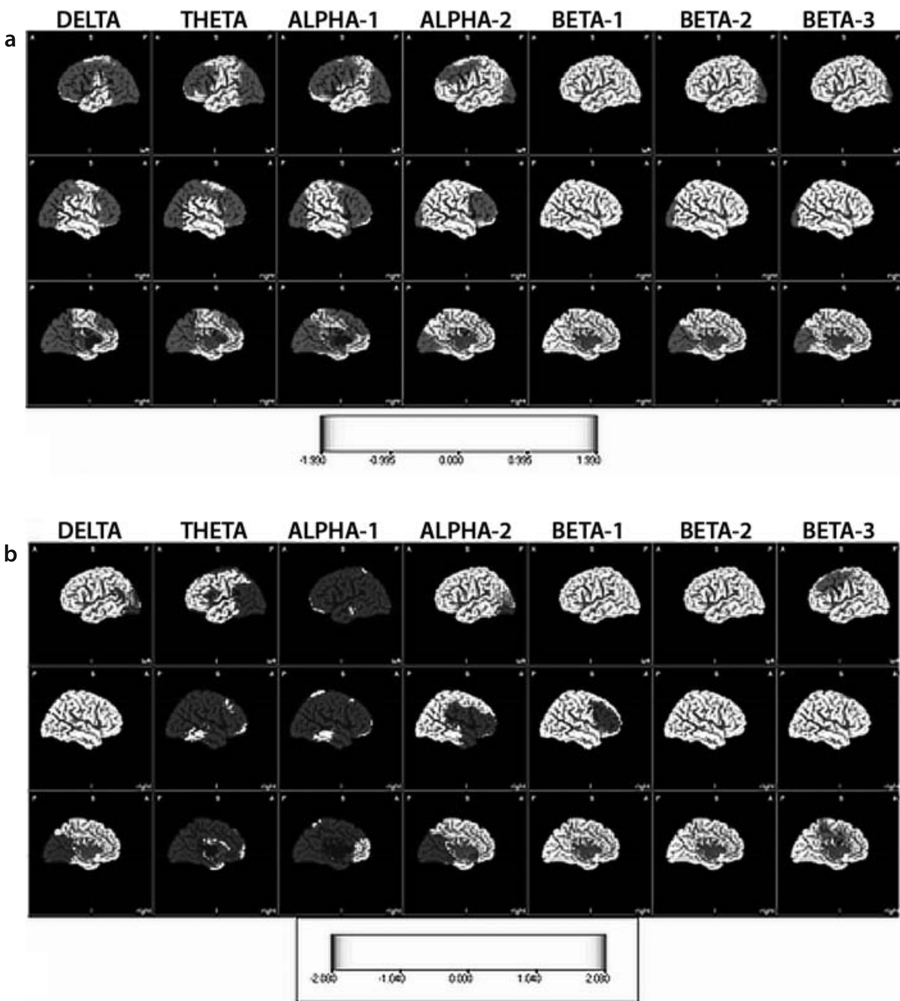
[a] t_{max} maximale t-Werte; positive t-Werte: medikamenteninduzierte Zunahme; negative t-Werte: Abnahme zum Zeitpunkt des pharmakodynamischen Maximums (2 mg Lorazepam: 6 h; 3 mg Haloperidol: 4 h; 20 mg Methylphenidat: 4 h ; 20 mg Citalopram: 6 h)
[b] N_{SIG} Anzahl der signifikant veränderten Voxels von einer Gesamtzahl von 2394 Voxels (*fett*, falls diese über dem Signifikanzschwellenwert liegen)
[c] betroffene Hirnregionen, die Lappen sind nach der Anzahl der signifikant veränderten Voxels gereiht: *F* Frontallappen, *L* limbisches System, *T* Temporallappen, *P* Parietallappen, *O* Okzipitallappen, *S* sublobärer Bereich; *Index* $_L$ linkshemisphärisch, *Index* $_R$ rechtshemisphärisch, *kein Index* bilaterale Veränderungen

Nach 2 mg **Lorazepam** p.o. zeigte sich eine Abnahme der θ- und α-1-Power in allen kortikalen Regionen. Die meisten Voxels, die in der α-2-Power eine Region oberhalb des Schwellenwerts ergaben, fanden sich in der linken Hemisphäre. Die Veränderungen in der β-Power zeigten sich in erster Linie im linken Frontallappen (▫ Abb. 12.5).

20 mg **Methylphenidat** p.o. induzierten eine signifikante Zunahme der δ-Power in der basalen temporofrontalen Hirnregion und eine signifikante Abnahme der β-1-Power im linken präfrontalen Kortex (◻ Abb. 12.5). Interessanterweise hatten sich diese Medikamenteneffekte im EEG-Mapping nicht gezeigt (◻ Abb. 12.1). Die Zunahme der α-2-Power stimmte jedoch mit den EEG-Mapping-Ergebnissen überein.

12.5 Zur EEG-Topographie und -Tomographie in der Diagnose und Therapie psychischer Erkrankungen – ein Schlüssel-Schloss-Prinzip?

Die Betrachtung der Unterschiede in 15 topographisch dargestellten EEG-Variablen zwischen Patienten mit psychischen Störungen und normalen Kontrollen sowie in den Pharmako-EEG-Maps der Hauptvertreter der Psychopharmakaklassen lässt erkennen, dass die Unterschiede zwischen Patienten und normalen Kontrollen in vielen Fällen den durch die Medikamente induzierten Veränderungen im Vergleich zu Plazebo geradezu entgegengesetzt sind (Saletu et al. 1997, 2002, 2005a; Saletu-Zyhlarz et al. 1997). Dies spricht für ein Schlüssel-Schloss-Prinzip in der Diagnose und psychopharmakologischen Therapie psychischer Erkrankungen, das bereits an anderer Stelle diskutiert wurde (Prichep et al. 2002; Saletu et al. 2005a, 2006). Die Unterschiede zwischen Patienten mit generalisierter Angststörung und normalen Kontrollen beispielsweise sind sowohl bei normalen Kontrollen als auch bei Patienten den durch anxiolytische Sedativa im Vergleich zu Plazebo bewirkten Veränderungen entgegengesetzt (◻ Abb. 12.6). Auch sind die Veränderungen bei Schizophrenie (Pascual-Marqui et al. 1999) im δ-, θ-, α-1 und α-2-Frequenzbereich den Veränderungen nach Haloperidol im Vergleich zu Plazebo entgegengesetzt (◻ Abb. 12.7).



◻ **Abb. 12.6.** LORETA-Images der Unterschiede (**a**) zwischen Patienten mit generalisierter Angststörung (GAD) und normalen Kontrollen (n = 44) und (**b**) zwischen dem anxiolytischen Sedativum Somnium (1 mg Lorazepam + 25 mg Diphenhydramin) und Plazebo (n = 22). EEG-tomographische Unterschiede wurden zur Darstellung auf die Kortexoberfläche der linken und rechten Hemisphäre sowie auf den medialen Anteil der linken Hemisphäre projiziert. *Rot* zeigt eine signifikante ($p < 0{,}05$) Zunahme in der LORETA-Power der sieben verschiedenen Frequenzbänder, *Blau* eine signifikante Abnahme ($p < 0{,}05$). Anatomische Strukturen sind in *Grautönen* dargestellt. Während medikationsfreie GAD-Patienten eine signifikante Vermehrung im δ-, θ-, α-1- und α-2-Frequenzbereich zeigen, kommt es nach der Behandlung mit dem anxiolytischen Sedativum zu entgegengesetzten Veränderungen (Schlüssel-Schloss-Prinzip). (s. auch Farbtafel am Buchende)

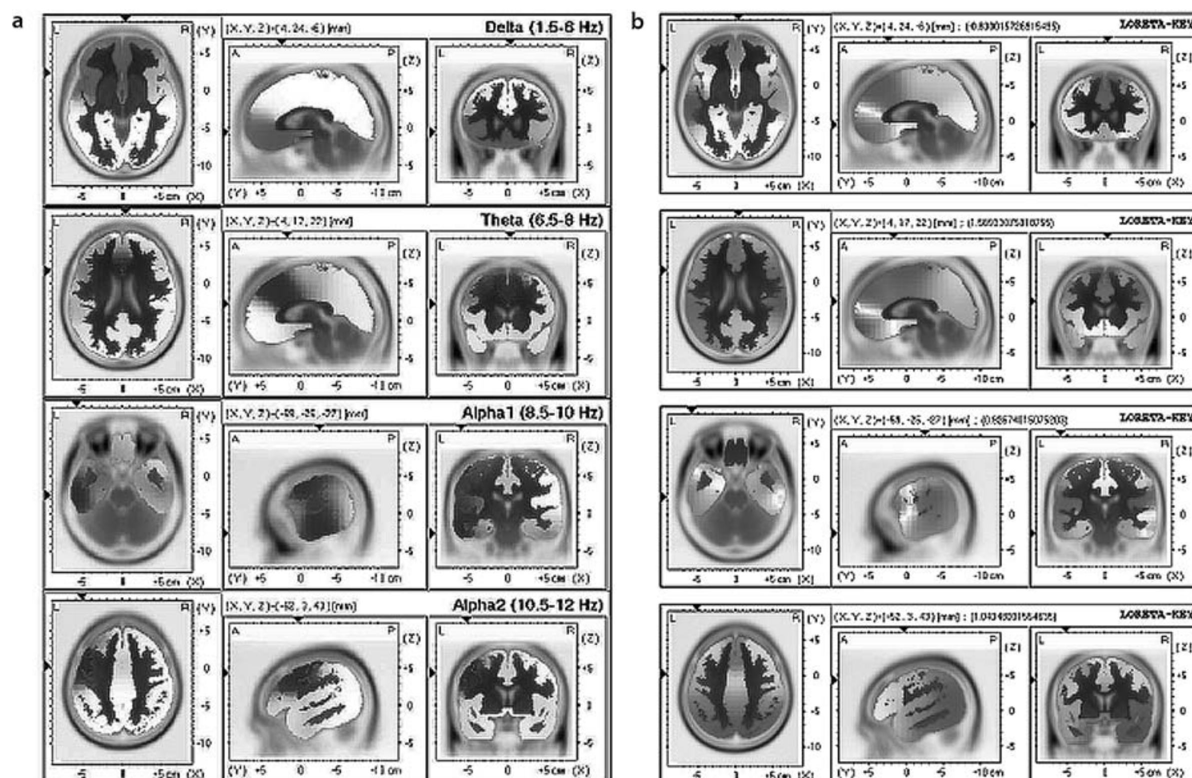


Abb. 12.7. a LORETA-Images der Unterschiede in der regionalen elektrischen Hirnaktivität zwischen neun unbehandelten schizophrenen Patienten und 36 Kontrollen (Pascual-Marqui et al. 1999). **b** EEG-Unterschiede zwischen akuter Verabreichung von 3 mg Haloperidol und Plazebo bei 20 gesunden Probanden (Saletu et al. 2000). Die Images zeigen Voxel-by-Voxel-t-Statistik basierend auf LORETA für die δ-, θ-, α-1- und α-2-Frequenzbänder. In der Patientengruppe signalisiert *Rot* eine Zunahme, *Blau* eine Abnahme der LORETA-Power im Vergleich zu normalen Kontrollen. In jeder Zeile finden sich drei orthogonale Hirnschnitte im Talairach-Raum (geschnitten durch die Region des maximalen t-Werts), wobei das jeweilige Frequenzband *rechts oben* beschrieben ist. Anatomische Strukturen sind in *Grautönen* dargestellt. *Links*: horizontale Schnitte, von oben gesehen, Nase oben; *Mitte*: sagittale Schnitte, von links gesehen; *rechts*: koronare Schnitte, von hinten gesehen. Talairach-Koordinaten: x-Achse von links (*L*) nach rechts (*R*), y-Achse von hinten (*P*) nach vorne (*A*), z-Achse von unten nach oben. Die Lokalisation der maximalen t-Werte wird in den x,y,z-Koordinaten im Talairach-Raum dargestellt und durch *schwarze Dreiecke* auf den Koordinatenachsen angezeigt. Im Vergleich zu Plazebo bewirkt Haloperidol Veränderungen, die den Unterschieden zwischen medikationsfreien schizophrenen Patienten und Kontrollen entgegengesetzt sind, was die Hypothese eines Schlüssel-Schloss-Prinzips in der Diagnose und Pharmakotherapie psychischer Störungen untermauert. (s. auch Farbtafel am Buchende)

Literatur

Anderer P, Saletu B, Kinsperger K, Semlitsch H (1987) Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology – Part I. Methodological aspects. Meth Find Exp Clin Pharmacol 9(6): 371–384

Bente D, Itil TM (1954) Zur Wirkung des Phenothiazinkörpers Megaphen auf das menschliche Hirnstrombild. Arzneimittelforschung 4: 418–423

Buchsbaum MS, Hazlett E, Sicotte, Stein M, Wu J, Zetin M (1985) Topographic EEG changes with benzodiazepine administration in generalized anxiety disorder. Biol Psychiatry 20: 832–842

Dierks T, Engelhardt W, Maurer K (1993) Equivalent dipoles of FFT data visualize drug interaction at benzodiazepine receptors. Electroencephalograph Clin Neurophysiol 86(4): 231–237

Duffy FH, Bartels PH, Burchfield JL (1981) Significance probability mapping: An aid in the topographic analysis of brain electrical activity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 51:455–462

Fink M (1959) EEG and behavioral effects of psychopharmacology agents. In: Bradley PB, Deniker P, Radouco-Thomas C (eds) Neuropsychopharmacology Vol 1. Elsevier, Amsterdam, pp 441–446

Fink M (1975) Cerebral electrometry – quantitative EEG applied to human psychopharmacology. In: Dolce G, Künkel H (eds) Computerized EEG analysis. Fischer, Stuttgart, pp 271–288

Galderisi S, Mucci A, Bucci P, Mignone ML, Maj M (1996) Multilead quantitative EEG profile of clozapine in resting and vigilance-controlled conditions. Psychiatry Res 67(2): 113–122

Head H (1923) The conception of nervous and mental energy. II. Vigilance: a physiological state of the nervous system. Br J Psychol 14: 125–147

Herrmann WM (1982) Development and critical evaluation of an objective procedure for the electroencephalographic classification of psychotropic drugs. In: Herrmann WM (ed) Electroencephalography in drug research. Fischer, Stuttgart, pp 249–351

Itil TM (1974) Quantitative pharmaco-electroencephalography. Use of computerized cerebral biopotentials in psychotropic drug research. In: Itil TM (ed) Psychotropic drugs and the human EEG: modern problems of pharmacopsychiatry. Karger, Basel, pp 43–75

Itil TM, Shapiro DM, Eralp E, Akmann A, Itil KZ, Garbizu C (1985) A new brain function diagnostic unit, including the dynamic brain mapping of computer-analyzed EEG, evoked potentials and sleep (a new hardware/software system and its application in psychiatry and psychopharmacology). New Trends Exp Clin Psychiatry 1: 107–177

John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P (1988) Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. Science 239: 162–169

Lehmann D, Wackermann J, Michel CM, Koenig T (1993) Space-oriented EEG segmentation reveals changes in brain electric field maps under the influence of a nootropic drug. Psychiatry Res 50(4): 275–282

Maurer K, Dierks T (1991) Atlas of brain mapping. Topographic mapping of EEG and evoked potentials. Springer, Berlin Heidelberg New York

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994) Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol 18: 49–65

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MCG, Hell D, Koukkou M (1999) Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naïve, first-episode, productive schizophrenia. Psychiatry Res Neuroimaging 90: 169–179

Prichep LS, Alper KR, Sverdlov L et al (2002) Outcome related electrophysiological subtypes of cocaine dependence. Clin Electroencephalogr 33(1): 8-20

Saletu B (1976) Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. Karger, Basel

Saletu B, Anderer P, Kinsperger K, Grünberger J (1987) Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology – Part II. Clinical applications (pharmaco EEG imaging). Meth Find Exp Clin Pharmacol 9(6): 385–408

Saletu B, Anderer P, Grünberger J (1990a) Topographic brain mapping of EEG after acute application of ergot alkaloids in the elderly. Arch Gerontol Geriatr 11: 1–22

Saletu B, Küfferle B, Anderer P, Grünberger J, Steinberger K (1990b) EEG-brain mapping in schizophrenics with predominantly positive and negative symptoms. Comparative studies with remoxipride/haloperidol. Eur Neuropsychopharmacol 1: 27–36

Saletu B, Darragh A, Breuel HP, Herrmann WM, Salmon P, Coen R, Anderer P (1991a) EEG mapping central effects of multiple doses of linopirine – a cognitive enhancer – in healthy elderly male subjects. Hum Psychopharmacol Clin Exp 6: 267–275

Saletu B, Anderer P, Paulus E et al (1991b) EEG brain mapping in diagnostic and therapeutic assessment of dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 5(1): 57–75

Saletu B, Brandstätter N, Metka M et al (1996a) Hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. Maturitas 23(1): 91–105

Saletu B, Grünberger J, Anderer P, Linzmayer L, Zyhlarz G (1996b) Comparative pharmacodynamic studies with the novel serotonin uptake-enhancing tianeptine and -inhibiting fluvoxamine utilizing EEG mapping and psychometry. J Neural Transm 103: 191–216

Saletu B, Saletu-Zyhlarz GM, Anderer P et al (1997) Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder. II. Comparative studies on sleep, awakening, daytime vigilance and anxiety under lorazepam plus diphenhydramine (Somnium®) versus lorazepam alone, utilizing clinical, polysomnographic and EEG mapping methods. Neuropsychobiology 36: 130–152

Saletu B, Anderer P, Pascual-Marqui RD (2000) Pharmacodynamics and EEG. II. From EEG-mapping to EEG-tomography. In: Saletu B, Krijzer F, Ferber G, Anderer P (eds) Electrophysiological brain research in preclinical and clinical pharmacology and related fields – an update. Facultas Universitätsverlag, Wien, pp 157–163

Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Arnold O, Pascual-Marqui RD (2002) Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmaco-EEG, EEG mapping and tomography (LORETA). Methods Find Exp Clin Pharmacol 24(Suppl C): 97–120

Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Pascual-Marqui RD (2005a) EEG mapping and low-resolution brain electromagnetic topography (LORETA) in diagnosis and therapy of psychiatric disorders: evidence for a key-lock principle. Clin EEG Neurosci 36(2): 108–115

Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Gruber D, Metka M, Huber J (2005b) Identifying target regions for vigilance improvement under hormone replacement therapy in postmenopausal syndrome patients by EEG-LORETA (low-resolution brain electromagnetic tomography). Psychopharmacology 178(4): 389–399

Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM (2006) EEG topography and tomography (LORETA) in the classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs. Clin EEG Neurosci 37(2): 66–80

Saletu-Zyhlarz GM, Saletu B, Anderer P et al (1997) Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder. 1. Controlled studies on sleep, awakening and daytime vigilance utilizing polysomnography and EEG mapping. Neuropsychobiology 36: 117–129

Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, Stuttgart

12

13 Klinische Elektrophysiologie im Schlaf

Thomas-Christian Wetter und Edith Holsboer-Trachsler

13.1 Polysomnographie

Die Grundlage der modernen Schlafforschung und Schlafmedizin wurde 1929 mit der Entdeckung des menschlichen Elektroenzephalogramms (EEG) durch Hans Berger gelegt (Berger 1929). Loomis und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Schlaf in Abhängigkeit von der jeweiligen Schlaftiefe durch unterschiedliche Muster der hirnelektrischen Aktivität gekennzeichnet ist und somit in verschiedene Schlafstadien eingeteilt werden kann (Loomis et al. 1937). Im Jahr 1953 beschrieben Aserinsky und Kleitman erstmals ein Schlafstadium, das nach den charakteristischen raschen Augenbewegungen als REM-Schlaf (REM: *rapid eye movement*) bezeichnet wurde (Aserinsky u. Kleitman 1953). Dem gegenübergestellt wird der Non-REM-Schlaf, der alle anderen Schlafstadien umfasst. Non-REM- und REM-Schlaf sind zwei fundamental unterschiedliche Schlafzustände, die sich im Verlauf der Nacht regelhaft abwechseln. Beide unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich des Auftretens rascher Augenbewegungen und der Ausprägung des Elektroenzephalogramms, sondern auch in einer Vielzahl anderer physiologischer Parameter wie beispielsweise der Regulation der Atmung, des Herz-Kreislauf-Systems, der hormonellen Sekretion oder der Motorik.

Seit der Anwendung des Elektroenzephalogramms (EEG) in der Schlafforschung ist es möglich, kontinuierlich die Gehirnaktivität im Schlaf abzuleiten, ohne eine relevante Störung des Schlafenden zu verursachen. Für eine vollständige Erfassung des Schlafverlaufs ist neben der EEG-Ableitung die Registrierung des Elektrookulogramms (EOG) und des Oberflächenmyogramms (EMG) über der Region der Kinnmuskulatur (Mm. mentalis und submentalis) erforderlich, um REM- und Non-REM-Schlaf zu unterscheiden.

Die **klassische Elektrodenpositionierung** zur EEG-Ableitung entspricht den Punkten C3 bzw. C4 des internationalen 10/20-Systems (Jasper 1958) mit einer Referenzelektrode, die am kontralateralen Mastoid platziert wird. Zur bestmöglichen Erkennung von Artefakten empfiehlt es sich, die Ableitungen C3–A2, C4–A1 und die bipolare Ableitung C3–C4 zu registrieren. Bei entsprechenden Fragestellungen werden zusätzliche Ableitungen frontal und okzipital registriert. Die Elektroden für das EOG und das submentale EMG werden nach Rechtschaffen und Kales (1968) oder leicht modifiziert hiervon positioniert (Abb. 13.1).

Für eine Reihe von Fragestellungen ist in Ergänzung zur klassischen Polygraphie die Registrierung zusätzlicher Biosignale im Rahmen der **erweiterten Polygraphie** notwendig. Von klinischer Relevanz sind hier v. a. die differenzierte Messung **atemphysiologischer Parameter**, um Störungen im Bereich der Atmungsregulation im Schlaf zu erfassen. Das Prinzip der Registrierung des Atemluftstroms an Mund und Nase beruht auf thermosensiblen Effekten, Thorax- und Abdomenexkursionen werden mittels Dehnungsstreifen erfasst. Parallel erfolgt die transkutane Messung der Sauerstoffsättigung, die Registrierung der Herzfrequenz sowie der Körperlage. Zur Erfassung der motorischen Aktivität erfolgt eine bipolare Ableitung des Oberflächen-EMG über dem rechten und linken M. tibialis anterior, gegebenenfalls auch über anderen Muskelgruppen.

Die nächtliche Messung **blutchemischer Parameter** zur Bestimmung der Plasmaspiegel von Hormonen, Neuropeptiden oder Cytokinen kann, ohne den Schlaf des Probanden zu stören, über eine intravenöse Verweilkanüle erfolgen, die über eine Infusionsleitung und einen Drei-Wege-Hahn mit einem Perfusor im benachbarten Registrierraum verbunden ist. Um eine Thrombosierung des Katheters zu verhindern, wird die Verweilkanüle mit heparinisierter Kochsalzlösung perfundiert. Aus dem Drei-Wege-Hahn kann in kurzen Abständen Blut abgenommen und anschließend zentrifugiert werden (Holsboer et al. 1988). Diese Messungen haben sich v. a. in der endokrinologischen Schlaf- und Depressionsforschung als fruchtbar erwiesen (Steiger 2003).

13

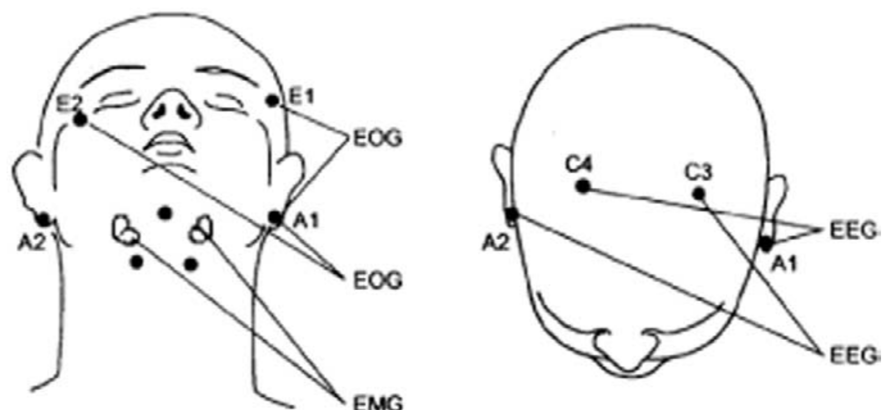


Abb. 13.1. Positionierung der Elektroden für die Ableitung von Elektroenzephalogramm (*EEG*), Elektrookulogramm (*EOG*) und Elektromyogramm (*EMG*) für die polygraphische Schlafuntersuchung. (Nach Rechtschaffen u. Kales 1968)

13.1.1 Visuelle Schlafanalyse

Polygraphische Aufzeichnungen des Schlafes werden überwiegend visuell anhand international standardisierter Kriterien ausgewertet, sodass eine Klassifikation der Schlafstadien und die Erstellung eines Hypnogramms möglich ist (Rechtschaffen u. Kales 1968). Dazu werden die Ableitungen von EEG, EOG und EMG benötigt, die charakteristische Veränderungen im Schlafverlauf zeigen (◘ Übersicht: Definition der Schlafstadien).

Definition der Schlafstadien

- **Stadium Wach:** Bei geschlossenen Augen dominiert α-Aktivität, die mit niederamplitudigen -Wellen durchsetzt ist. Der Muskeltonus ist im Allgemeinen hoch, es sind schnelle Augenbewegungen beobachtbar.
- **Stadium 1:** Mit zunehmender Schläfrigkeit nimmt die Frequenz der EEG-Aktivität langsam ab, und es zeigt sich ein Bild, das von θ-Wellen dominiert ist. Der Muskeltonus ist gegenüber dem Wachzustand vermindert, die Augenbewegungen sind langsam und rollend. Kurz vor dem endgültigen Einschlafen können Vertex-Wellen mit Amplituden bis zu 200 μV auftreten.
- **Stadium 2:** Charakteristisch für dieses Stadium ist das intermittierende Auftreten von Schlafspindeln (Gruppen von Wellen mit einer Frequenz von 11–15 Hz und einer Mindestdauer von 0,5 s) und K-Komplexen (hochamplitudige, biphasische Wellen). Das EEG wird von θ-Wellen dominiert. Der Muskeltonus ist niedrig, und es finden sich keine Augenbewegungen.
- **Stadium 3 und 4** (Tiefschlaf): Typisch ist das Auftreten von Gruppen hochamplitudiger, langsamer δ-Wellen im EEG. Nehmen diese Wellen 20–50% einer Epoche ein, wird dies als Stadium 3 bewertet; bei einem Anteil über 50% als Stadium 4. Der Muskeltonus ist niedrig, und es sind keine Augenbewegungen zu beobachten. Die Summe beider Stadien entspricht dem Tiefschlaf.
- **Stadium REM:** Die Amplitude des θ-EEG ist niedrig, ähnlich dem Stadium 1; charakteristisch für dieses Schlafstadium sind in Gruppen auftretende schnelle, konjugierte Augenbewegungen; der Muskeltonus ist sehr niedrig.
- ***Movement time:*** Mehr als 50% einer Epoche sind ausgeprägt durch Bewegungsartefakte gestört, sodass eine Zuordnung zu einem anderen Stadium unmöglich ist.

Im Gegensatz zum Wachzustand und zum REM-Schlaf wird der Non-REM-Schlaf in vier Schlafstadien unterteilt. Diese Einteilung ist letztlich eine künstliche und entspricht keinem neurophysiologischen Zustand. Zur **Klassifikation der Non-REM-Schlafstadien** dienen v. a. vier unterschiedliche EEG-Frequenzbänder (◘ Tab. 13.2):
- das β-Band (> 16 Hz),
- das α-Band (8–12 Hz),
- das θ-Band (4–7 Hz) und
- das δ-Band (0,5–4 Hz).

Die Stadien unterscheiden sich v. a. durch den unterschiedlichen Anteil hochamplitudiger und langsamwelliger EEG-Aktivität im δ-Frequenzbereich. Typische Beispiele aus Originalregistrierungen für die verschiedenen Schlafstadien und den sich hieraus ergebenden physiologischen Nachtschlafverlauf einer jungen gesunden Versuchsperson zeigt ◘ Abb. 13.2. Für eine detaillierte Darstellung wird auf die Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin hingewiesen (Penzel et al. 1993).

Der **Schlafverlauf** ist unter physiologischen Bedingungen durch eine regelmäßige Abfolge von Non-REM- und REM-Episoden gekennzeichnet. Ein vollständiger Non-REM/REM-Zyklus dauert im Mittel bei einem jungen gesunden Erwachsenen etwa 90–110 min. Zur genaueren Analyse ist eine Parametrisierung der Daten erforderlich. Diese lassen sich vereinfacht in globale Schlafmaße, Latenzen sowie Verteilungsmaße einteilen. Einige wichtige Parameter sind in ◘ Tab. 13.1 definiert.

Als ein für die **Depressionsforschung** wichtiger polysomnographischer Parameter hat sich die **REM-Dichte** erwiesen, da eine erhöhte Dichte rascher Augenbewegungen ein Vulnerabilitätsmarker zu sein scheint (Modell et al. 2002).

13.1.2 Spektralanalyse des EEG

Die Abgrenzung der Schlafstadien nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) unterliegt der Erfahrung des Auswerters und damit einer gewissen Subjektivität, sodass es sinnvoll ist, eine Frequenzanalyse (Spektralanalyse) der Aufzeichnung durchzuführen. Es handelt sich hierbei um eine rein beschreibende und objektive Methode, mit deren Anwendung die Anteile der verschiedenen Frequenzbänder des Schlaf-EEG berechnet und dargestellt werden können (◘ Tab. 13.2). Die visuelle EEG-Auswertung und die Spektralanalyse liefern somit einander ergänzende Informationen.

Für die Spektralanalyse werden die digitalisierten Daten eines bestimmten EEG-Abschnitts mit der Methode der Fast-Fourier-Transformation in seine Frequenzkomponenten zerlegt und einer automatischen Spektralanaly-

se unterzogen. Das Prinzip der Methode beruht darauf, dass das EEG-Potenzialmuster als Resultat der Überlagerung abstrakter, nicht hirnphysiologisch vorhandener, sinus- und cosinusförmiger Schwingungen mit harmonischen Frequenzen interpretiert wird. Dadurch ergibt sich eine Darstellung der unterschiedlichen Anteile dieser Frequenzen am EEG-Signal in Form eines **Leistungs (Power-)Spektrums.** Im Ergebnis werden beispielsweise die einzelnen Schlafstadien (z. B. der Tiefschlaf, dargestellt in Abb. 13.2) bzw. der Non-REM- und REM-Schlaf

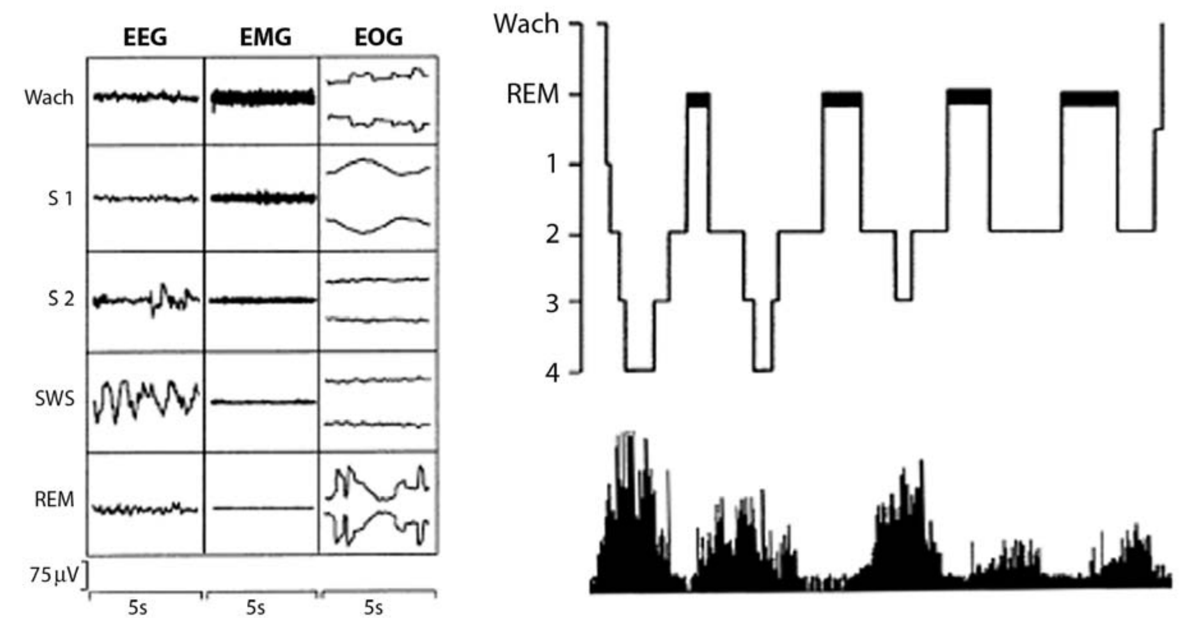


Abb. 13.2. Charakteristische Graphoelemente des Schlafes zur Bestimmung der jeweiligen Schlafstadien (*links*). *Rechte obere Kurve*: Ergebnisse der visuellen Schlafstadienanalyse als Schlafprofil (Hypnogramm) eines jungen gesunden Probanden mit zyklischem Ablauf von Non-REM- und REM-Schlaf; *untere Kurve*: Verlauf der spektralanalytisch berechneten δ-Power im EEG; *SWS* Tiefschlaf (*slow-wave sleep*)

Tab. 13.1. Definition der Schlafkennwerte

Globale Schlafmaße, Kennwerte der Schlafgüte		
Dauer der Schlafperiode (*sleeping period time*, SPT)	(min)	Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und letztmaligen Auftreten eines Schlafstadiums (Stadium 1, 2, 3, 4, REM)
Gesamtschlafzeit (*total sleeping time*, TST)	(min)	SPT minus der intermittierenden Wachzeit
Schlafeffizienz	(%)	Verhältnis der TST zu der Gesamtzeit der Registrierung
Einschlaflatenz	(min)	Intervall zwischen Registrierungsbeginn (23:00 Uhr; »Licht aus«) und erstmaligen Auftreten von Schlafstadium 2
Tiefschlaflatenz	(min)	Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und erstmaligen Auftreten eines Tiefschlafstadiums (Stadium 3 oder 4)
Intermittierende Wachzeit	(min)	Wachzeit innerhalb von SPT
Schlafarchitektur (Verteilungsmaße)		
Absoluter und relativer Anteil der Schlafstadien: Stadium 1, 2, 3, 4, Tiefschlaf (Stadium 3 + 4), REM-Schlaf und Wach an SPT		
REM-Schlaf		
REM-Latenz	(min)	Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und erstmaligen Auftreten von Schlafstadium REM
Mittlere REM-Dichte	(Index)	Über die Nacht gemitteltes Verhältnis der Anzahl von 3-Sekunden-Miniepochen REM-Schlaf mit mindestens einer schnellen Augenbewegung zu der Gesamtanzahl von 3-Sekunden-Miniepochen REM-Schlaf

Tab. 13.2. EEG-Frequenzbänder

Frequenzband	Niedrigste Frequenz (Hz)	Höchste Frequenz (Hz)
δ-Band	0,5	4,0
θ-Band	4,1	8,0
α-1-Band	8,1	10,0
α-2-Band	10,1	12,0
σ-Band	12,1	16,0
β-Band	16,1	25,0

oder bestimmte Zeitabschnitte des Schlaf-EEG durch gemittelte Leistungsspektren charakterisiert.

Dass die Spektralanalyse und die zeitliche Darstellung des EEG prinzipiell unterschiedliche Aspekte des elektrophysiologischen Geschehens wiedergeben, zeigt sich insbesondere darin, dass sich einige charakteristische Graphoelemente des Schlaf-EEG wie z. B. K-Komplexe (▶ 13.2) oder Schlafspindeln in den Leistungsspektren nicht als deutlich erkennbare Merkmale widerspiegeln.

Die Anwendung dieser Methode ermöglicht u. a. die Darstellung subtiler Effekte zentral wirksamer Substanzen auf das Schlaf-EEG. Robuste Veränderungen spektralanalytischer Schlaf-EEG-Parameter werden auch als biologische Marker bei bestimmten neuropsychiatrischer Erkrankungen wie beispielsweise der Alzheimer-Krankheit interpretiert (Petit et al. 1992).

13.2 Evozierte und ereigniskorrelierte Potenziale im Schlaf

Mittels evozierter Potenziale können Untersuchungen zur **Informationsprozessierung im Schlaf** durchgeführt werden. Hierbei kann sowohl das Vorhandensein als auch das Ausmaß einer Reaktion in den verschiedenen Schlafstadien erfasst werden, wobei das Gewicht auf der zeitlichen Auflösung der Reizverarbeitung liegt. Diese Messungen zeigen, dass auch im Schlaf Reize aus der Umwelt differenziert verarbeitet werden können (Bastuji u. Barcia-Larrea 1999). Frühe kortikale Potenziale (N1), die ersten Reizverarbeitungsstufen entsprechen, erfahren bereits mit dem Einschlafprozess eine Verlängerung der Latenz sowie eine Amplitudenreduktion. Nahezu alle späten kortikalen Komponenten vermindern ihre Antwortbereitschaft erst mit dem Eintreten von eindeutiger Schlafaktivität, d. h. beim Übergang von α- zu θ-Frequenzen. Nur im Schlaf ist eine vertexbetonte N300-Komponente vorhanden, die mit der Verlangsamung von Reaktionszeiten bzw. dem generellen Fehlen jeglicher Verhaltensreaktionen einhergeht (Abb. 13.3).

Charakteristisch für das Schlafstadium 2 ist ein polyphasischer Komplex ab etwa 400 ms (**K-Komplex**), der durch auditive, visuelle oder somatosensorische Stimuli evoziert werden kann. K-Komplexe bestehen aus mehreren Teilkomponenten (N350, P450, N550, P900), die verschiedene Aspekte der Informationsverarbeitung im Schlaf repräsentieren. Für akustisch evozierte Potenziale erfolgt im Tiefschlaf eine weitere Amplitudenreduktion; abgesehen von den auch in diesem Stadium evozierbaren K-Komplexen ist eine differenzielle Reaktion nicht mehr möglich. Im REM-Schlaf dagegen sind evozierte Potenziale in ihrer Morphologie denjenigen im Wachen sehr ähnlich (Abb. 13.3). Diese Befunde deuten darauf hin, dass im REM-Schlaf eine differenzierte Reizerkennung und -verarbeitung erfolgt (Perrin et al. 1999).

13.3 EEG-Mapping

Dem EEG-Mapping liegt die Idee zugrunde, die auf wenige Ableitepositionen beschränkten Informationen des EEG mittels geeigneter Interpolationsmethoden zu einem Bild des dynamischen topographischen Musters der elektrischen Hirnrindenaktivität auf der Kopfoberfläche zu

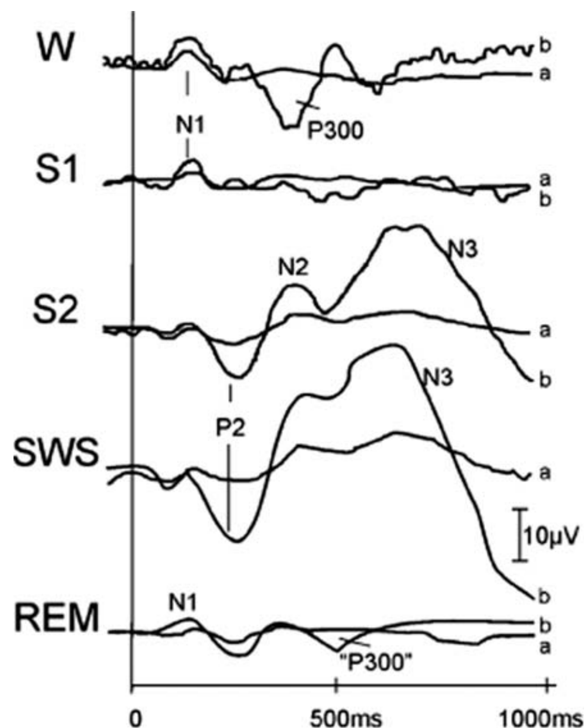


Abb. 13.3. Akustisch evozierte Potenziale auf regelmäßige (*a*) und abweichende (*b*; P300, N3) Töne. Der Zeitpunkt »0« entspricht der Reizpräsentation. Frühe kortikale Komponenten wie N1 sowie P300 verringern sich im Non-REM-Schlaf, jedoch kaum im REM-Schlaf. Die starke Ausprägung der Komponenten P2, N2 und N3 auf abweichende Stimuli hin sind für den Non-REM-Schlaf typisch. Negative Potenziale zeigen *nach oben*. *W* Wachphase, *S1* Schlafstadium 1, *S2* Schlafstadium 2, *SWS* Tiefschlaf, Schlafstadien 3 + 4 (*slow-wave sleep*), *REM* Rapid-eye-movement-Schlaf. (Mod. nach Bastuji u. Garcia-Larrea 1999)

vervollständigen. Für eine solche Darstellung wird je nach Fragestellung eine deutlich größere Zahl von Elektroden, die nach dem 10/20-System platziert werden, benötigt. Anwendung in der Schlafforschung findet das EEG-Mapping in der Untersuchung der topographischen Verteilung bestimmter EEG-Frequenzbänder im Schlaf bzw. in den verschiedenen Schlafstadien. So konnte gezeigt werden, dass die δ- und α-Aktivität insbesondere frontal ausgeprägt ist (Cajochen et al. 1998; Achermann u. Borbély 1998), während das Maximum der Schlafspindeln (σ-Band) über dem Vertex liegt (Zeitlhofer et al. 1993). Das Muster der topographischen Verteilung der Power-Spektren im Non-REM-Schlaf-EEG scheint dabei für jeden Patienten individuell charakteristisch zu sein (Finelli et al. 2001).

In der klinischen Schlafforschung lassen sich mit dem EEG-Mapping distinkte Effekte zentral wirksamer Pharmaka auf das quantitative Schlaf-EEG nachweisen (▶ Kap. 12; Saletu et al. 2000) sowie tagsüber Untersuchungen der Gehirnfunktionen von Patienten mit spezifischen Schlafstörungen durchführen (Saletu et al. 2002).

13.4 Kombination von Polysomnographie und funktionellen bildgebenden Verfahren

Die modernen, funktionellen bildgebenden Techniken, zu denen im engeren Sinne

- Einzelphotonentomographie (*single-photon emission computed tomography*, SPECT),
- Positronenemissionstomographie (PET) und
- funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

gehören, haben erst seit wenigen Jahren Eingang in die Schlafforschung gefunden. Jede dieser Techniken beruht auf einer unterschiedlichen Signalverarbeitung und hat spezifische Vor- und Nachteile. Diesen Methoden ist gemeinsam, dass sie die neuronale Aktivität indirekt aus Messungen der Durchblutung oder des Stoffwechsels erschließen. Obwohl bisher nur wenige tierexperimentelle Studien vorliegen, wird allgemein davon ausgegangen, dass die Regulation des **regionalen zerebralen Blutflusses** (rCBF) während des Schlafes auf den gleichen Mechanismen wie im Wachen beruht (Maquet 2000).

13.4.1 Nuklearmedizinische Methoden: SPECT und PET

Von allen bildgebenden Methoden wurden in der Schlafforschung bisher vor allem PET-und SPECT-Untersuchungen eingesetzt. Diese haben bereits wesentlich zum Verständnis von Veränderungen der **neuronalen Aktivitätsmuster** im schlafenden Gehirn beigetragen. So konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass im Tiefschlaf ein verminderter rCBF (d. h. eine im Vergleich zum Wachzustand reduzierte Aktivität) in vielen zentralen Strukturen wie beispielsweise im Hirnstamm, im Thalamus und in den Basalganglien nachweisbar ist (Braun et al. 1997; Maquet et al. 1997). Deaktivierungen im Hirnstamm wurden v. a. im pontinen und im mesenzephalen Tegmentum beschrieben, einer Region, die eine zentrale Bedeutung in der Schlaf-Wach-Regulation hat. Eine verminderte Durchblutung wurde auch im frontoparietalen Assoziationskortex gefunden, nicht jedoch in spezifischen sensorischen kortikalen Regionen, sodass die kortikale Schaltstelle für exterozeptive Reize im Schlaf aktiv zu bleiben scheint (Braun et al. 1997).

Im Vergleich zu den Non-REM-Schlafstadien ist der REM-Schlaf durch eine erhöhte neuronale Aktivität in sehr unterschiedlichen Regionen gekennzeichnet, die sich auch in einem vermehrten Energieverbrauch und einem erhöhten rCBF widerspiegelt. So ließen sich in PET-Studien im REM-Schlaf Regionen im extrastriären Kortex, in limbischen (Amygdala) und paralimbischen Arealen abgrenzen, die gegenüber Non-REM-Schlafstadien vermehrt aktiviert waren (Maquet et al. 1996; Braun et al. 1997). Deaktivierungen wurden v. a. in kortikalen Regionen beschrieben (Braun et al. 1998).

13.4.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Ähnlich wie PET beruht die Abbildung aktivierter Hirnareale durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) auf dem Prinzip der **neurovaskulären Kopplung** und der Berechnung einer spezifischen Signalvermehrung durch Vergleich der Kontrollmessung mit der Stimulationsmessung. Im Gegensatz zu PET und SPECT wird mit der fMRT-Methode die paramagnetische Eigenschaft von desoxygeniertem Hämoglobin ausgenutzt (BOLD-Effekt, *blood oxygenation level-dependent*) (Ogawa et al. 1990). Die Ausnutzung dieses Effekts führt zu wesentlichen Vorteilen: fMRT ist eine nichtinvasive Methode, und die durchgeführten Experimente können nahezu beliebig oft mit denselben Probanden wiederholt werden. Ein wesentlicher Aspekt ist die hohe räumliche und zeitliche Auflösung der fMRT, die allen anderen funktionellen bildgebenden Methoden überlegen ist.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Voraussetzungen, im Magnetresonanztomographen ein stabiles Schlafstadium zu erreichen, relativ ungünstig sind. Die von den Gradientenspulen erzeugten lauten Klopfgeräusche und die auf Dauer unbequeme Rückenlage in räumlicher Enge erschweren das Einschlafen und die Untersuchung unter möglichst ungestörten Bedingungen.

Darüber hinaus ist für die simultane Anwendung der fMRT/EEG-Methode ein Polysomnographieableitesys-

tem notwendig, das für die spezifischen Bedingungen eines Hochfeldmagnetresonanztomographen konzipiert ist. EEG-Artefakte, die einerseits durch die Messsequenzen des Scanners und andererseits durch die Herztätigkeit und Pulswellen sowie durch Bewegungen der Probanden entstehen, beeinträchtigen die Auswertungen und müssen durch Anwendung spezieller Algorithmen in der Nachverarbeitung der Daten bereinigt werden. Die Kombination von fMRT/EEG ist eine äußerst vielversprechende, aber methodisch sehr anspruchsvolle Technik.

Die beschriebene Komplexität hat dazu geführt, dass kombinierte fMRT/EEG-Untersuchungen im Schlaf bisher nur in äußerst geringem Umfang durchgeführt worden sind. In einer ersten Untersuchung von Lövblad et al. (1999) wurde unter Verwendung leiser fMRT-Burst-Sequenzen eine Aktivierung im okziptalen Kortex und eine Deaktivierung im frontalen Kortex im REM-Schlaf gefunden. In einer anderen Studie konnten Portas und Mitarbeiter (2000) zeigen, dass eine Stimulation mit einem neutralen Ton bzw. mit der Nennung des eigenen Namens u. a. zu einer bilateralen Aktivierung im primären auditorischen Kortex, im Thalamus und im Nucleus caudatus führte. In einer eigenen Studie zur akustischen Informationsverarbeitung im Schlaf nahmen auf Präsentation von Textstimuli hin die Aktivierungsareale des primären und sekundären akustischen Kortex in verschiedenen Non-REM-Stadien gegenüber dem Wachzustand ab (Czisch et al. 2002). Darüber hinaus wurden v. a. im Stadium 2 unter akustischer Stimulation kortikale und subkortikale Deaktivierungsmuster gefunden (Abb. 13.4, linke Hälfte), die möglicherweise ein Korrelat schlafprotektiver Funktionen sind (Czisch et al. 2004). In Analogie zu diesen Ergebnissen wurde von anderen Autoren unter einer visuellen Stimulation eine Deaktivierung des visuellen Kortex im Tiefschlaf gezeigt (Born et al. 2000).

Beim REM-Schlaf handelt es sich um einen Bewusstseinszustand, der eine Untersuchung mit bildgebenden Methoden besonders interessant, aber auch schwierig macht, da REM-Schlaf unter den spezifischen Untersuchungsbedingungen des Kernspintomographen unterdrückt wird. Dennoch ist es möglich, alle notwendigen elektrophysiologischen Biosignale (EEG, EOG, EMG) auch während des REM-Schlafs im Scanner abzuleiten (Wehrle et al. 2005). Die Analyse der Untersuchungen zeigte in Abhängigkeit vom Vorhandensein rascher Augenbewegungen (phasischer REM-Schlaf) Aktivierungen

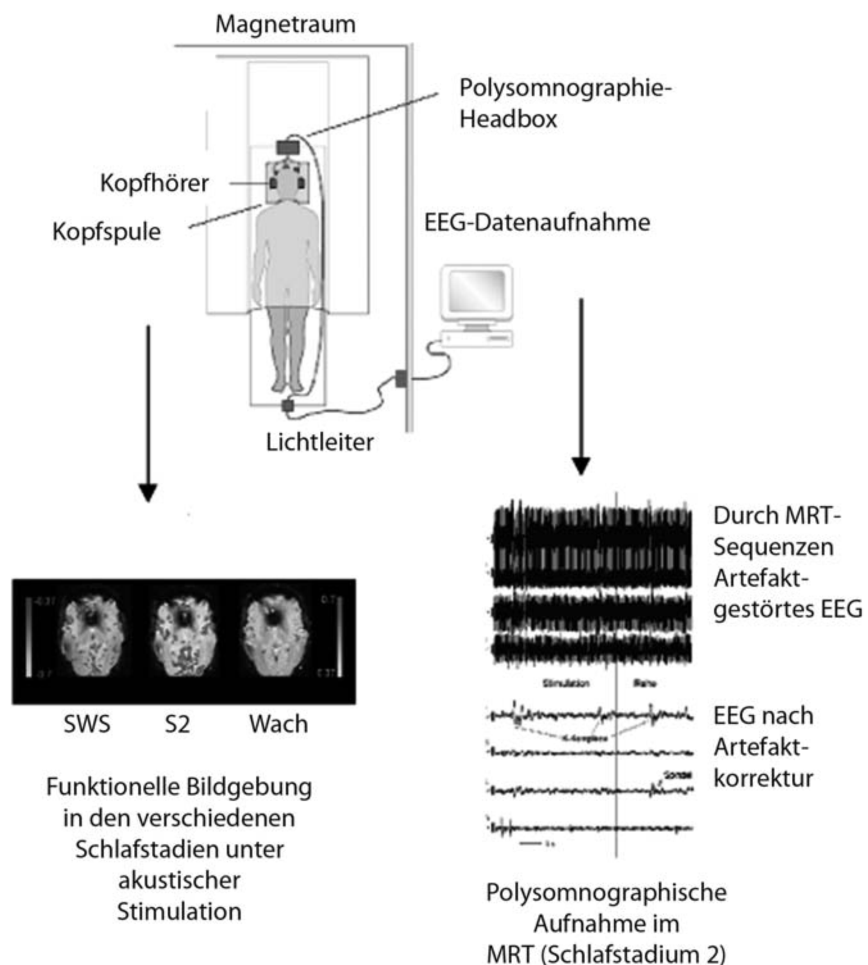


Abb. 13.4. Simultane Aufnahme von fMRT und EEG. Die simultane Ableitung des EEG während der fMRT-Messung ermöglicht die exakte Zuordnung der Schlafstadien. *Links*: Deaktivierung (negativer »blauer« BOLD-Effekt) in kortikalen (überwiegend primärer und sekundärer visueller Kortex) und subkortikalen Regionen im Schlafstadium 2 unter akustischer Stimulation. Nur geringfügige Deaktivierung im Tiefschlaf (*SWS*). Typische Aktivierungsmuster im Wachen im Bereich des auditorischen Kortex unter Stimulation mit Text. *Rechts*: Die Qualität des korrigierten EEG erlaubt die Identifikation einzelner Graphoelemente (z. B. der K-Komplexe), die wiederum mit den MR-Daten korreliert werden können. *SWS* Tiefschlaf (*slow-wave sleep*), *S2* Schlafstadium 2. (s. auch Farbtafel am Buchende)

in der Pons und im okzipitalen Kortex sowie ein Aktivierungsmuster im Sinne eines Netzwerks thalamischer und kortikaler Strukturen, die eine wesentliche Bedeutung in der Physiologie des REM-Schlafs haben.

Die simultane Messung von EEG und fMRT bietet eine hervorragende Möglichkeit, zeitlich-räumliche Muster der Reiz- und Informationsverarbeitung im Schlaf zu untersuchen. Zu einer genaueren Identifizierung derjenigen Hirnregionen, welche die verschiedenen Schlafphasen regulieren, ist es jedoch sinnvoll, auf die akustische Stimulation als Paradigma der Aktivierung zu verzichten und die verschiedenen Schlafstadien bzw. deren spezifische EEG-Spektraldaten der statistischen Analyse direkt zugrunde zu legen. Im Vergleich zu PET-Untersuchungen können mit einer solchen »stimulationslosen« EEG/fMRT-Technik aufgrund einer deutlich besseren Orts- und Zeitauflösung detailliertere Aussagen zur Topographie der Aktivierungsmuster und damit zur funktionellen Anatomie des Schlafes gewonnen werden. Eigene Ergebnisse zeigen, dass es in Abhängigkeit von der Schlaftiefe zu einer verminderten Aktivierung in zahlreichen Hirnregionen wie verschiedenen kortikalen Arealen, dem Thalamus und dem Nucleus caudatus kommt. Insbesondere wies der Hypothalamus, der für die Schlaf-Wach-Regulation eine wesentliche Rolle spielt, ein spezifisches Muster funktioneller Konnektivität mit anderen Hirnregionen auf (Kaufmann et al. 2006).

Literatur

Achermann P, Borbély AA (1998) Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram. Neuroscience 85: 1195–1208

Aserinsky E, Kleitman N (1953) Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science 118: 273–274

Bastuji H, Garcia-Larrea L (1999) Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep. Sleep Med Rev 3: 23–45

Berger H (1929) Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr 87: 527–570

Born AP, Lund TE, Hanson LG, Steensgaard A, Madsen PL, Rostrup E, Lou HC (2000) Negative visually induced BOLD response during human adult slow-wave sleep. Proc Int Soc Magn Res Med 8: 498

Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ et al (1997) Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle: An $H_2{}^{15}O$ PET study. Brain 120: 1173–1197

Braun AR, Balkin TJ, Wesenstein NJ et al (1998) Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. Science 279: 91–95

Cajochen C, Foy R, Dijk DJ (1999) Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. Sleep Res 2: 65–69

Czisch M, Wetter TC, Kaufmann C, Pollmächer T, Holsboer F, Auer DP (2002) Altered processing of acoustic stimuli during sleep: reduced auditory activation and visual deactivation detected by a combined fMRI/EEG study. NeuroImage 16: 251–258

Czisch M, Wehrle R, Kaufmann C, Wetter TC, Holsboer F, Pollmächer T, Auer DP (2004) Functional MRI during sleep: BOLD signal decreases and their electrophysiological correlates. Eur J Neurosci 20: 566–574

Finelli LA, Achermann P, Borbély AA (2001) Individual fingerprints in human sleep EEG topography. Neuropsychopharmacology 25: S57–S62

Holsboer F, von Bardeleben U, Steiger A (1988) Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. Neuroendocrinology 48: 32–38

Jasper HH (1958) The ten-twenty electrode system of the international federation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 10: 371–375

Kaufmann C, Wehrle R, Wetter TC, Holsboer F, Auer DP, Pollmächer T, Czisch M (2006) Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human NREM sleep: an EEG/fMRI study. Brain 129: 655–667

Loomis AI, Harvey EN, Hobart G (1936) Electrical potentials of the human brain. J Exp Psychol 19: 249–279

Lövblad KO, Thomas R, Jakob PM et al (1999) Silent functional magnetic resonance imaging demonstrates focal activation in rapid eye movement sleep. Neurology 53: 2193–2195

Maquet P (2000) Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. J Sleep Res 9(3): 207–231

Maquet P, Peters JM, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G (1996) Functional neuroanatomy of human rapid eye movement sleep and dreaming. Nature 383: 163–166

Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, Aerts J, Peters JM, Luxen A, Franck G (1997) Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. J Neurosci 17: 2807–2812

Modell S, Ising M, Holsboer F, Lauer CJ (2002) The Munich vulnerability study on affective disorders: stability of polysomnographic findings over time. Biol Psychiatry 52: 430–437

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 87: 9868–9872

Penzel T, Hajak G, Hoffmann RM et al (1993) Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. EEG-EMG 24: 65–70

Perrin F, Garcia-Larrea L, Mauguière F, Bastuji H (1999) A differential brain response to the subject´s own name persists during sleep. Clin Neurophysiol 110: 2153–2164

Petit D, Montplaisir J, Lorrain D, Gauthier S (1992) Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer´s disease. Ann Neurol 32: 172–176

Portas CM, Krakow K, Allen P, Josephs O, Armony JL, Frith C (2000) Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. Neuron 28: 991–999

Rechtschaffen A, Kales A (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles, CA

Saletu B, Krijzer F, Ferber G. Anderer P (eds) (2000) Electrophysiological brain research in preclinical and clinical pharmacology and related fields – an update. Facultas Universitätsverlag, Wien

Saletu M, Anderer P, Saletu B, Lindeck-Pozza L, Hauer C, Saletu-Zyhlarz G (2002) EEG mapping in patients with restless legs syndrome as compared with normal controls. Psychiatry Res Neuroimaging 115: 49–61

Steiger A (2003) Sleep and endocrine regulation. Front Biosci 8: S358–376

Wehrle R, Wetter TC (2002) Reizverarbeitung in den verschiedenen Schlafstadien. In: Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (Hrsg) Kompendium der Schlafmedizin, Kapitel II–4.3. Ecomed, Landsberg, S 1–6

Wehrle R, Czisch M, Kaufmann C, Wetter TC, Holsboer F, Auer DP, Pollmächer T (2005) Rapid eye movement-related brain activation in human sleep: a functional magnetic resonance imaging study. Neuroreport 16: 853–857

Zeitlhofer J, Anderer P, Obergottsberger S et al (1993) Topographic mapping of EEG during sleep. Brain Topogr 6: 123–129

14 Neuroendokrinologie

Michael Kellner

14.1 Überblick

Die drei großen Kommunikationssyteme im menschlichen Körper, das Nervensystem, das endokrine System und das Immunsystem, interagieren vielfältig. Bereits in den Schriften der antiken Medizin gibt es humoralpathologische Modellvorstellungen, nach denen die Sekretionen von Körpersäften und das menschliche Verhalten (Temperamente), z. B. schwarze Galle und melancholischer Charakter, einander bedingten. Die klinische (Psycho-) Neuroendokrinologie, die empirisch das Zusammenspiel von Hormonen, Gehirn und Verhalten beim gesunden und kranken Menschen untersucht, ist hingegen ein relativ junges Forschungsfeld. Erst im 20. Jahrhundert wurden die physiologischen Grundlagen etabliert, wie das zentrale Nervensystem (ZNS) durch die Wirkung verschiedenster Neurotransmitter das periphere Endokrinium über die Modulation der Sekretion humoraler hypothalamischer bzw. hypophysärer Botenstoffe steuert.

Die Schlüsselfunktion der neuroendokrinen Regulation übt der **Hypothalamus** aus, von dem Neurone verschiedener hypothalamischer Kerngebiete durch ihre Sekretion von Freisetzungshormonen (Releasing-Hormonen), teils aber auch von inhibierenden Hormonen, an der Eminentia mediana ins hypothalamisch-hypophysäre Portalvenensystem die endokrine Aktivität des Hypophysenvorderlappens steuern bzw. direkt den Hypophysenhinterlappen erreichen. Die wichtigsten entsprechenden **Hormonachsen** sind in der nachstehenden ◘ Übersicht zusammengefasst.

Die **Interaktionen zwischen Neuronen und endokrinen Zellen** beinhalten neben der o. g. Top-down-Regulation zudem eine Bottom-up-Komponente, indem die Hypophyse, der Hypothalamus, aber auch verschiedenste andere Regionen des Gehirns durch periphere Hormone direkt (z. B. über die zirkumventrikulären Organe via Peptid- und Steroidrezeptoren außerhalb der Blut-Hirn-Schranke), durch die Aktivität spezifischer Transportproteine oder aber auch indirekt durch peripher-endokrin veränderte Metaboliten- oder Elektrolytkonzentrationen in ihrer Aktivität beeinflusst werden können. Daneben kann das Gehirn auch direkt über das autonome Nervensystem auf endokrine Organe wirken, z. B. auf das Nebennierenmark oder den Pankreas; weiterhin kann über neurale Afferenzen, wie dem Nervus vagus, die zentralnervöse Hormonsekretion moduliert werden.

Eine strenge Trennung zwischen klassischen Neurotransmittern, klassischen Hormonen und parakrinen Botenstoffen ist teils obsolet geworden. Dieselben Botenstoffe können in verschiedenen Körperregionen sowohl durch Neurone als auch durch endokrine Zellen sezerniert werden und entsprechend unterschiedliche Funktionen ausüben (z. B. die Peptide CRH, Cholezystokinin, Neuropeptid Y, Neurotensin und Substanz P). Neuroaktive Steroide, wie Pregnenolon und Dehyroepiandrosteron, werden nicht nur durch die Nebennierenrinde produziert, sondern als sog. Neurosteroide auch direkt im ZNS.

Box

Nach heutiger Definition beschäftigt sich die Neuroendokrinologie mit allen Interaktionen zwischen Hormonen und neuronalen Strukturen. Wegen ihrer engen funktionellen Verbindungen zur Neurophysiologie, Neurochemie, Neuropharmakologie, Neuropsychologie, Entwicklungsneuroendokrinologie, Neuropathologie und Neuroimmunologie ist sie eine zentrale Forschungsrichtung der Neurowissenschaften.

14

Die wichtigsten Hormonachsen im menschlichen Organismus

- **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse:** die hypothalamische Neurosekretion von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) führt zur Freisetzung von adrenokortikotropen Hormon (ACTH) am Hypophysenvorderlappen, welches die Ausschüttung des Glucokortikoids Kortisol aus den Nebennierenrinden beim Menschen bewirkt
- **Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse:** mit den Hormonen TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon), TSH (thyroideastimulierendes Hormon) und peripher Thyroxin bzw. Thyronin
- **Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse:** mit den Hormonen GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon), FSH (follikelstimulierendes Hormon)/LH (luteinisierendes Hormon) und Östrogenen, Gestagenen und Testosteron
- **Hypothalamus-Hypophysen-Wachstums-Achse:** mit den Hormonen SRH (Somatotropin-Releasing-Hormon), auch GHRH (*growth hormone releasing hormone*) genannt, sowie STH (somatotropes Hormon), auch GH genannt, und Somatomedin C
- **Hypothalamus-Hypophysen-Mamma-Achse:** mit dem prolaktininhibierenden Faktor Dopamin, der die Prolaktinsekretion maßgeblich reguliert
- Vom Hypophysenhinterlappen ausgehende **Sekretion von Vasopressin und Oxytozin**

Zahlreiche vitale Regulationsvorgänge des ZNS stehen unter **neuroendokriner Kontrolle**, wie z. B.
- das Coping mit Stress,
- kognitive und emotionale Prozesse,
- Lernen und Gedächtnis,
- der Schlaf,
- die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme,
- das Sozial-, Sexual- und Reproduktionsverhalten sowie
- das Altern.

Somit sind das Verständnis und die eventuelle therapeutische Manipulation neuroendokriner Prozesse hochrelevant für die Psychiatrie und Psychotherapie.

Die erste deutschsprachige Monographie zum Thema wurde von Manfred Bleuler im Jahr 1954 unter dem Titel »Endokrinologische Psychiatrie« veröffentlicht. Hier standen die vielfältigen potenziellen psychischen Folgen von primären Hormonstörungen im Vordergrund, und der Begriff des **endokrinen Psychosyndroms** wurde geprägt. Zu den endokrinen Effekten primär psychiatrischer Erkrankungen lagen damals allerdings noch sehr wenige und teils widersprüchliche Daten vor. Erst nach der Entwicklung neuartiger Messtechnologien für Hormone wie Radioimmunoassay und die Verfeinerung der verschiedenen chromatographischen Bestimmungsmethoden, weiterer Analyse- und Synthesemethoden sowie Fortschritten molekularbiologischer Techniken erfuhr die Forschungsrichtung der klinischen Neuroendokrinologie ab den 1960-er Jahren einen immensen Aufschwung.

Im Rahmen der aktuellen psychiatrisch-psychopharmakologischen Forschung sind die folgenden **neuroendokrinen Strategien** von besonderer Bedeutung; sie werden im Weiteren einzeln kurz abgehandelt:
- Charakterisierung endogener Hormonveränderungen bei primären psychiatrischen Störungen zur Aufklärung deren Pathophysiologie,
- Charakterisierung endogener Hormonveränderungen nach der Verabreichung zentral wirksamer Pharmaka (Pharmakoneuroendokrinologie),
- Charakterisierung der Verhaltenseffekte neuroendokrin wirksamer Pharmaka zur Entwicklung neuer psychopharmakologischer Behandlungsansätze.

14.2 Endokrine Veränderungen bei psychiatrischen Störungen

Unzählige Studien der letzten 30 Jahre konnten bei verschiedenen psychiatrischen Störungen Veränderungen der Hormonsekretion nachweisen, die mutmaßlich nicht nur Epiphänomene darstellen, sondern kausale pathophysiologische Veränderungen im Gehirn reflektieren könnten (Überblick bei Holsboer 1998; de Kloet et al 2005). Ausgehend vom **Konzept diagnostischer endokriner Funktionstests als »Fenster ins Hirn«** standen insbesondere Patienten mit depressiver Episode, aber auch mit Angststörungen (insbesondere mit Panikstörung und posttraumatischer Belastungsstörung) im Fokus des neuroendokrinologischen Forschungsinteresses. Für die Befunde bei Schizophrenie, Essstörungen und Suchterkrankungen wird auf die Kapitel zu den entsprechenden Störungsbildern verwiesen (▶ Kap. 11).

14.2.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Nachdem bei **Depressionen** seit den 1960-er Jahren wiederholt eine erhöhte Sekretion von Kortisol in Blut und Urin gemessen wurde, führte die Anwendung differenzierterer endokriner Funktionstests der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) – wie des Dexamethason-Hemmtests und später des CRH-Tests – zu Erkenntnissen über eine verminderte Rückkopplungsaktivität über Glucokortikoidrezeptoren sowie eine vermehrte hypothalamische CRH-Sekretion bei dieser Störung (Tab. 14.1). Mit dem kombinierten Dexamethason-CRH-Test stieg die Sensitivität bei depressiven Störungen auf über 80% an (Heuser et al. 1994). Auch zur Prädiktion des weiteren Verlaufs von Depressionen ist diese Funktionsuntersuchung der HPA-Achse nach vorläufigen Befunden potenziell wertvoll. CRH führt in präklinischen Untersuchungen bei zentralnervöser Verabreichung zu verschiedenen Verhaltensänderungen, wie sie analog auch bei Patienten mit Depression (und manchen Angststörungen) gesehen werden. Die Einnahme verschiedener Antidepressiva resultiert in einer verminderten CRH-Sekretion und einer erhöhten Anzahl von Glucokortikoidrezeptoren im Gehirn (Holsboer 1999).

Obwohl schwere Depressionen bei **posttraumatischer Belastungsstörung** (PTBS) sehr häufig sind, wurden bei diesen Patienten scheinbar kontraintuitiv gegensätzliche periphere Veränderungen der HPA-Achse im Sinne erniedrigter Kortisolspiegel beschrieben. Mehrere Studien konnten zudem, wie bei der Depression, eine vermehrte

Tab. 14.1. Veränderungen der HPA-Achse bei affektiven und Angststörungen

	Depression	PTBS	Panikstörung
CRH	Erhöht	Erhöht	Normal
Dexamethasonhemmung	Erniedrigt	Erhöht	Normal
Kortisol	Erhöht	Erniedrigt	Normal

CRH Kortikotropin-Releasing-Hormon, *PTBS* posttraumatische Belastungsstörung

Sekretion von CRH im Liquor nachweisen. Für eine im Gegensatz zur Depression erhöhte Zahl von kortisolbindenden Glucokortikoidrezeptoren gibt es mehrere Evidenzen, diese wird als Grund dieses differenziellen Regulationsverhaltens angenommen (Yehuda 2002).

Bei einer weiteren stressassoziierten Erkrankung, der **Panikstörung,** zeigt die Mehrheit der Untersuchungen zur HPA-Achse nicht nur außerhalb von akuten Panikattacken keine wesentlichen Veränderungen der Hormonsekretion, sondern auch bei und direkt nach den auftretenden Angstparoxysmen wird, scheinbar paradoxerweise, zumeist keine Erhöhung der ACTH- oder Kortisolsekretion gemessen (Kellner u. Yehuda 1999). Durch die bei Panikattacken nachgewiesene Ausschüttung von atrialem natriuretischem Peptid (ANP), das sowohl im Herzen als auch in verschiedenen Hirnregionen wie dem Hypothalamus gebildet wird und auf allen Ebenen die HPA-Achse hemmt, wird dieses Regulationsmuster wenigstens zum Teil erklärlich. Zudem besitzt ANP bei Nagern anxiolytische und beim Menschen antipanische Wirkung; es könnte auch das physiologische Signal zur Beendigung von Panikattacken darstellen (Wiedemann et al. 2001; Kellner et al. 2003).

14.2.2 Andere Hormonachsen

Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

Eine funktionelle Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse wurde **bei depressiven Patienten** mehrfach beschrieben, die Koexistenz mit einer subklinischen autoimmunen Thyreoiditis diskutiert (Fountoulakis et al. 2006). Bei *major depression* zeigten sich eine leichte Verminderung von TSH und Trijodothyronin (*low* T_3 *syndrome*), eine reduzierte TSH-Antwort im TRH-Test sowie ein abgeschwächter zirkadianer Rhythmus der TSH-Sekretion. Derartige Befunde werden allerdings nur bei einem Subkollektiv depressiver Patienten gemessen. Sie kommen auch bei **anderen psychiatrischen Störungen** vor wie Alkoholabhängigkeit, Schizophrenie, Manie, Panikstörung und Anorexia nervosa (Loosen u. Prange 1982). Als zugrunde liegend wird u. a. sowohl eine vermehrte TRH-Freisetzung mit sekundärer Desensitivierung an der Hypophyse als auch der hemmende Einfluss der HPA-Achse auf die TSH-Sekretion diskutiert (Holsboer et al. 1985). Es wird postuliert, dass stimmungsmodulierende Effekte exogener Schilddrüsenhormone u. a. durch eine Veränderung der serotonergen Neurotransmission mediiert werden (Bauer et al. 2002).

Hypothalamus-Hypophysen-Wachstums-Achse

Die Befunde zur somatotropen Achse ergaben bei der **Depression** wiederholt eine Hemmung der Wachstumshormonsekretion im Schlaf (Jarrett et al. 1994), während die Befunde nach Gabe von GHRH variabel ausfielen. Auch dieses Regulationsmuster könnte primär durch die Interaktion mit der HPA-Achse bedingt sein, denn nach Gabe von CRH wird der spontane nächtliche GH-Anstieg beim Menschen vermindert (Wiedemann et al. 1991). Eine entsprechende reziproke Regulation von CRH und GHRH findet sich auch bei Betrachtung der für die Psychopathologie der Depression bedeutsamen neurochemischen Regulation des Schlafverhaltens (Steiger 2007). Bei der **Zwangsstörung** (ohne komorbide Depression) wurde kürzlich ebenfalls über eine verminderte nächtliche GH-Sekretion berichtet (Kluge et al. 2006).

Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse findet v. a. wegen geschlechtsspezifisch unterschiedlicher **Depressionsraten** und einer besonderen Vulnerabilität im Wochenbett und nach der Menopause, aber auch wegen experimentell nachgewiesener Wechselwirkungen zwischen Östrogen und biogenen Aminen im ZNS psychiatrische Beachtung. Über eine verminderte LH-Pulsatilität wurde bei Patientinnen mit *major depression* mehrfach berichtet (Grambsch et al. 2004), ebenso über erniedrigtes Östrogen in der Follikelphase und bei depressiven Männern über erniedrigtes Testosteron (Young u. Korszun 2002). Gesicherte therapeutische oder präventive Schlussfolgerungen liegen nach heutiger Erkenntnislage aber nicht vor (Ancelin et al. 2007).

14.3 Pharmakoneuroendokrinologie

Zahlreiche Neurotransmitter, neben klassischen Monoaminen auch diverse Peptide und Steroide, regulieren über verschiedenste Rezeptoren die endokrine Funktion des Hypothalamus durch ihre stimulatorischen oder inhibierenden Effekte auf die Freisetzung hypothalamischer Neurohormone. Diese afferente Innervation des Hypothalamus stammt neben intrahypothalamischen Verbindungen v. a. aus zahlreichen extrahypothalamischen Hirngebieten, wie z. B. dem limbischen System, dem Hirnstamm und dem Kortex.

Somit kann die Messung der endokrinen Wirkungen neuer zentralnervös wirksamer Pharmaka zusätzliche indirekte Anhaltspunkte auf deren funktionelle Rezeptorwirksamkeit geben. Als Beispiel sei die humanendokrinologische Charakterisierung des Wirkstoffs **Roxindol** bei gesunden Probanden angeführt (Wiedemann u. Kellner 1994). Eine zusammenfassende, vereinfachte Übersicht der Effekte verschiedener Neurotransmitter auf die hypothalamisch-hypophysäre Hormonsekretion gibt ▫ Tab. 14.2.

Des Weiteren können verschiedene neurotransmitterwirksame Pharmaka im Rahmen von pharmakoneuroendokrinen **Provokationstests** (Challenge-Tests) eingesetzt werden. Die resultierende peripher zu messende

Veränderung der Hormonsekretion gibt indirekte Hinweise auf den entsprechenden Funktionszustand der involvierten Neurotransmittersysteme im ZNS. Eine Auswahl zeigt Tab. 14.3.

Tab. 14.2. Effekte von Neurotransmittern auf die hypothalamisch-hypophysäre Hormonsekretion. (Mod. nach Malven 2000)

Neurotransmitter	Stimulation von	Inhibition von
Dopamin	GH	PRL, TSH, GnRH
Noradrenalin	GH, TSH, GnRH	ACTH
Adrenalin	ACTH, TSH, GnRH	
Serotonin	ACTH, PRL, GH	
Acetylcholin	ACTH, PRL	
GABA	PRL	ACTH, GnRH
Opioide	PRL	ACTH, GnRH

GH Wachstumshormon, *PRL* Prolaktin; weitere Abkürzungen s. Text

Tab. 14.3. Pharmakoneuroendokrine Provokationstests (Auswahl; mod. nach Dunn 1998)

Pharmakon	Anstieg von	Verminderung von	Rezeptormechanismus
Clonidin	GH		α_2-Rezeptoragonist
Haloperidol	PRL		D_2-Rezeptorantagonist
Apomorphin	GH	PRL	D_2-Rezeptoragonist
Citalopram	PRL		5-HT-Wiederaufnahmehemmer
Ipsapiron	GH, ACTH		5-HT_{1A}-Rezeptoragonist

14.4 »Hormontherapie«

Vor allem bei **Depressionen**, aber auch bei **Angststörungen**, sind derzeit viel versprechende Ansätze in klinischer Testung, mit Hormonen, mit an Hormonrezeptoren agonistisch oder antagonistisch wirksamen Pharmaka oder mit Wirkstoffen, welche die Synthese von Hormonen modifizieren, psychopathologisch erwünschte psychotrope Effekte zu erzielen. In Tab. 14.4 wird beispielhaft der aktuelle Entwicklungsstand bei der Therapie der Depression durch direkt an der HPA-Achse angreifende Wirkstoffe zusammengefasst.

Nachdem mehrere offene Studien hoffnungsvolle antidepressive Effekte mit verschiedenen **Hemmstoffen der Kortisolsynthese** gezeigt hatten, wurde in einer ersten doppelblinden Studie eine bezüglich der Geschwindigkeit des Wirkungseintritts sowie der Wirksamkeit überlegene Effektivität von **Metyrapon** vs. Plazebo als Add-on-Therapie zu serotonergen Standardantidepressiva gezeigt (Jahn et al. 2004). Metyrapon hemmt nicht nur die Kortisolbiosynthese in der Nebenniere, sondern wandelt auch direkt im ZNS Kortisol in am Glucokortikoidrezeptor unwirksames Kortison um. Binnen weniger Tage tritt im Rahmen einer Gegenregulation eine erhöhte ACTH-Sekretion auf, die den adrenokortikalen Enzymblock überwindet. Somit könnte die Wirkung von Metyrapon auch zusätzlich durch die Erhöhung antidepressiver und anxiolytischer Neurosteroide (Wolkowitz u. Reus 2003) diskutiert werden. Eine doppelblinde Untersuchung mit Metyrapon in Monotherapie ist im Gange. Für den Kortisolsyntheseinhibitor **Ketoconazol**, der kasuistisch und in mehreren offenen Studien hoffnungsvolle antidepressive Effekte gezeigt hatte, wurden bislang zwei doppelblinde Studien veröffentlicht: An therapierefraktären depressiven Patienten konnte kein Effekt gezeigt werden (Malison et al. 1999). Bei einer weiteren Studie beschränkten sich signifikante Verbesserungen der depressiven Symp-

Tab. 14.4. »Hormontherapie« der Depression durch Modulation der HPA-Achse

Wirkstoff	Publizierte Humanstudien	Antidepressive Wirkung
CRH-1-Rezeptor-Antagonist (R121919)	1 offene Studie	+
Inhibitoren der Kortisolsynthese		
Ketoconazol	2 Doppelblindstudien	(+)/0[a]
	Mehrere offene Studien	+
	Mehrere Fallberichte	+
Metyrapon	1 Doppelblindstudie (add-on)	+
	Mehrere offene Studien	+
	Mehrere Fallberichte	+
Glucokortikoidrezeptorantagonist (Mifepriston – RU486/C-1073)	4 Doppelblindstudien	(+)[b]
	Mehrere offene Studien	+
	Mehrere Fallberichte	+

[a] Wirksamkeit bei hyperkortisolämischen Patienten/Unwirksamkeit bei therapierefraktären Patienten
[b] Wirksamkeit vornehmlich auf psychotische Symptome der Depression

tomatik auf hyperkortisolämische Patienten (Wolkowitz et al. 1999).

Präklinische Untersuchungen haben seit längerem Hinweise auf eine günstige Wirkung von **CRH-1-Antagonisten**, aber auch von Vasopressin-1-Antagonisten auf zahlreiche Aspekte des Angst- und Depressionsverhaltens gezeigt (Holsboer 1999; Arzt u. Holsboer 2006; Landgraf 2006). Eine erste offene Studie mit dem CRH-1-Antagonisten R121919 zeigte bei Patienten mit *major depression* gebesserte Depressions- und Angstscores sowie einen vermehrten Anstieg der Depressivität nach Absetzen der Substanz (Zobel et al. 2000). Weitere entsprechende Wirkstoffe sind in Entwicklung bzw. werden in laufenden Studien geprüft.

Ein andersartiger Ansatz ist die Gabe von **Glucokortikoidrezeptorantagonisten** bei depressiven Störungen. Hier liegen erste doppelblinde Daten zu **Mifepriston**, einem gemischten Gestagen-/Glucokortikoidrezeptorantagonisten vor, der v. a. bei wahnhaften Depressionen wirksam erscheint (Schatzberg 2003; DeBattista u. Belanoff 2006). Andere, noch spezifischere Glucokortikoidrezeptor-antagonistische Substanzen mit geringerer antigestagener Wirkung kommen derzeit in klinische Erprobung (Peeters et al. 2004).

Hingegen gibt es bei PTBS erste Hinweise aus einer kleinen doppelblinden, plazebokontrollierten Crossover-Studie, dass die Gabe von **Kortisol** auch bei chronifizierten Störungen die Symptomatik lindert (Aerni et al. 2004). Hier ist eine multizentrische Doppelblindstudie gegenwärtig angelaufen.

Literatur

Aerni A, Traber R, Hock C et al (2004) Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 161: 1488-1490

Ancelin ML, Scali J, Ritchie K (2007) Hormonal therapy and depression: are we overlooking an important therapeutic alternative? J Psychom Res 62: 473-485

Arzt E, Holsboer F (2006) CRF signaling: molecular specificity for drug targeting in the CNS. Trends Pharmacol Sci 27: 531-538

Bauer M, Heinz A, Whybrow PC (2002) Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. Mol Psychiatry 7: 140-156

Bleuler M (1954) Endokrinologische Psychiatrie. Thieme, Stuttgart

de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. Nature Rev Neurosci 6: 463-475

DeBattista C, Belanoff J (2006) The use of mifepristone in the treatment of neuropsychiatric disorders. Trends Endocrinol Metab 17: 117-121

Dunn PJ (1998) Neuroendocrine challenge tests: what can we learn from them? In: Van de Kar LD (ed) Methods in neuroendocrinology. Springer, Heidelberg, pp 205-233

Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis G, Kaprinis S, Lacovides A, Kaprinis G (2006) Peripheral thyroid dysfunction in depression. World J Biol Psychiatry 7: 131-137

Grambsch P, Young EA, Meller WH (2004) Pulsatile luteinzing hormone disruption in depression. Psychoneuroendocrinology 29: 825-829

Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994) The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. J Psychiatr Res 28: 341-356

Holsboer F (1998) The endocrinology of mental disease. In: Grossman A (ed) Clinical endocrinology. Blackwell Science, Oxford, pp 1096-1113

Holsboer F (1999) The rationale for corticotrophin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. J Psychiatr Res 33: 181-214

Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben U, Grimm W, Stalla GK, Müller OA (1985) Relationship between pituitary responses to human corticotrophin-releasing factor and thyrotropin-releasing hormone in depressives and normal controls. Eur J Pharmacol 110: 153-154

Jahn H, Schick M, Kiefer F, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K (2004) Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 61: 1235-1244

Jarrett DB, Kupfer DJ, Miewald JM, Grochocinski VJ, Franz B (1994) Sleep-related growth hormone secretion is persistently suppressed in women with recurrent depression: a preliminary longitudinal analysis. J Psychiatr Res 28: 211-223

Kellner M, Yehuda R (1999) Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology? Psychoneuroendocrinology 24: 485-504

Kellner M, Jahn H, Wiedemann K (2003) Natriuretic peptides and panic disorder: therapeutic prospects. Expert Rev Neurotherapeutics 3: 89-94

Kluge M, Schussler P, Weikel J et al (2006) Altered nocturnal growth hormone (GH) secretion in obsessive compulsive disorder. Psychoneuroendocrinology 31: 1098-1104

Landgraf R (2006) The involvement of the vasopressin system in stress-related disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 5: 167-179

Loosen PT, Prange AJ Jr (1982) Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. Am J Psychiatry 139: 405-416

Malison RT, Anand A, Pelton GH et al (1999) Limited efficacy of ketoconazole in treatment-refractory major depression. J Clin Psychopharmacol 19: 466-470

Malven PV (2000) Neurotransmitters as regulators of hypothalamic function. In: Conn PM, Freeman ME (eds) Neuroendocrinology in physiology and medicine. Humana Press, Totowa, NJ, pp 59-73

Peeters BW, Tonnaer JA, Groen MB et al (2004) Glucocorticoid receptor antagonists: a new tool to investigate disorders characterized by cortisol hypersecretion. Stress 7: 233-241

Schatzberg AF (2003) New approaches to managing psychotic depression. J Clin Psychiatry 64(Suppl 1): 19-23

Steiger A (2007) Neurochemical regulation of sleep. J Psychiatr Res 41: 537-352

Wiedemann K, Kellner M (1994) Endocrine characterization of the new dopamine autoreceptor agonist roxindole. Exp Clin Endocrinol 102: 284-288

Wiedemann K, von Bardeleben U, Holsboer F (1991) Influence of h-CRH and ACTH (1-24) upon spontaneous growth hormone secretion. Neuroendocrinology 54: 62-68

Wiedemann K, Jahn H, Yassouridis A, Kellner M (2001) Anxiolytic-like effects of atrial natriuretic peptide upon cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic attacks. Arch Gen Psychiatry 58: 371-377

Wolkowitz OM, Reus VI (2003) Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: new models of the pathophysiology of depression. World J Biol Pychiatry 4: 98-102

Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R, Canick J (1999) Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. Biol Psychiatry 45: 1070-1074

Yehuda R (2002) Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. Psychiatr Clin N Am 25: 341-368

Young EA, Korszun A (2002) The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in mood disorders. Endocrinol Metab Clin N Am 31: 63-78

Zobel AW, Nickel T, Kuenzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. J Psychiatry Res 34: 171-181

15 Neuroimmunologie

Hubertus Himmerich

Nervensystem und Immunsystem stehen durch ihre jeweiligen Botenstoffe in einer engen Wechselbeziehung. Beispielsweise besitzen Neuropeptide die Eigenschaft, an Immunzellen anzudocken und ihren Metabolismus zu beeinflussen. Andererseits können Zytokine – das sind Botenstoffe des Immunsystems – zur Rezeptorresistenz von Neuropeptiden beitragen, die Verfügbarkeit von für die Neurotransmitterproduktion relevanten Aminosäuren reduzieren und neurotoxisch wirken. Zytokine sind an der Pathophysiologie der affektiven Störungen und der Schizophrenie sowie an der Pathophysiologie von entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen des Nervensystems beteiligt. Das Immunsystem bietet jedoch auch die Möglichkeit, psychiatrische Erkrankungen therapeutisch anzugehen, wenngleich sich diese Therapiemöglichkeiten noch im experimentellen Stadium befinden. Des Weiteren schient das Immunsystem an der Entstehung psychopharmakologischer Nebenwirkungen beteiligt zu sein. Die hier vorgestellten Zusammenhänge sind komplex und haben zum Teil noch hypothetischen Charakter; die Evidenz für eine Rolle des Immunsystems bei der Entstehung und der Behandlung von Erkrankungen des Gehirns nimmt jedoch zu.

15.1 Neuroimmunologische Grundlagen

Die Immunabwehr gliedert sich in die angeborene und die adaptive Immunabwehr (Abb. 15.1). Die **angeborene Immunabwehr** kann Pathogene bekämpfen, ohne dass der Organismus zuvor mit dem Erreger in Kontakt gekommen ist. Die Aufgaben der angeborenen Immunabwehr werden von Granulozyten, Monozyten/Makrophagen, dendritischen Zellen und natürlichen Killerzellen wahrgenommen. Diese Zellen sind zum Teil in der Lage, das Pathogen selbst zu vernichten. Außerdem können sie die Immunreaktion des Organismus durch die Produktion von **Zytokinen** modulieren. Im Zentralnervensystem werden Zytokine von Astrozyten und Zellen der Mikroglia produziert. Die Mikroglia gehört zum mononukleär-phagozytären System. Wichtige Zytokine, die das Gehirn beeinflussen, sind die Interleukine IL-1, IL-6, Interferon-γ (IFN-γ) und Tumornekrosefaktor-α (TNF-α). Erhöhte lokale IL-1-, IL-6- und TNF-α-Konzentrationen sind bei Verletzungen des Gehirns, Infektionen, Schlaganfall, entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems zu finden. IL-1, IL-6 und TNF-α können zur Verstärkung apoptotischer Prozesse und zur Einschränkung der Synapsenfunktion und der hippokampalen Neurogenese führen.

Die **adaptive Immunabwehr** zeichnet sich durch die Anpassungsfähigkeit gegenüber neuen oder veränderten Krankheitserregern aus. Im Rahmen dieser Anpassung sind die Zellen der adaptiven Immunabwehr – B-Zellen und T-Zellen – in der Lage, spezifische Antigene zu erkennen und gezielt zelluläre Abwehrmechanismen und Antikörper zu bilden. Zu den **B-Zellen** gehören

- B-Lymphozyten, die eine Vorläuferform der Plasmazellen darstellen,
- Plasmazellen, welche auf die Antikörperproduktion spezialisierte Zellen sind, und
- B-Gedächtniszellen.

Die von den Plasmazellen gebildeten Antikörper kennzeichnen zusammen mit den so genannten Komplementfaktoren die Oberfläche von Krankheitserregern, was Opsonisierung genannt wird, und ermöglichen so deren

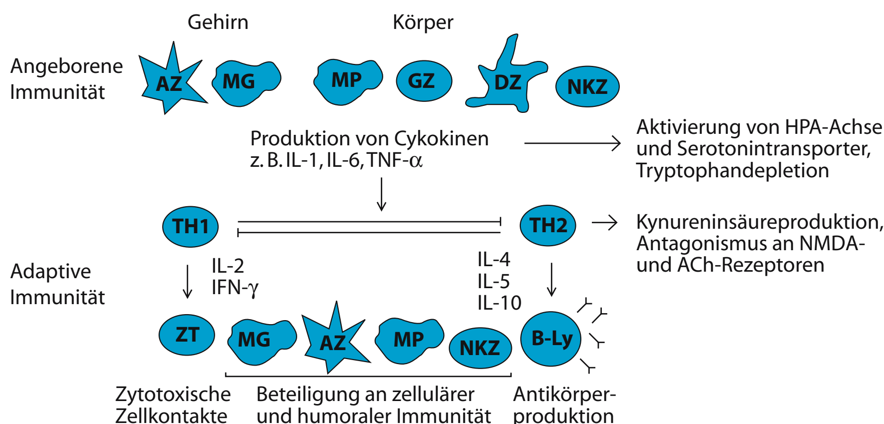


Abb. 15.1. Grundlagen der Immunantwort und der neuroimmunologischen Hypothesen der depressiven und schizophrenen Störungen. Hier wird zum einen die Zytokinhypothese der Depression dargestellt, nach der Zytokine zu einer Aktivierung der HPA-Achse, einer Aktivierung der Serotonintransporter und zu einer verminderten Bereitstellung von Tryptophan zur Synthese von Serotonin führen sollten (*oberer Bildteil*). Zum anderen wird illustriert, dass ein Übergewicht der Typ-2-Immunantwort zu einer vermehrten Kynureninsäureproduktion beiträgt. Kynureninsäure wirkt antagonistisch an NMDA- und ACh-Rezeptoren und führt so zu Veränderungen im Dopaminstoffwechsel (*unterer Bildteil*). *AZ* Astrozyt, *MG* Mikroglia, *MP* Makrophage, *GZ* Granulozyt, *DZ* dendritische Zelle, *NKZ* natürliche Killerzelle, *ZT* zytotoxische T-Zelle, *B-Ly* B-Lymphozyt, *ACh* Acetylcholin (für Details und weitere Abkürzungen s. Text)

Phagozytose oder direkte Zerstörung mittels Porenbildung in der Zellmembran. Die **T-Zellen** gliedern sich in

- die T-Helferzellen (TH), welche Plasmazellen aktivieren, Antigene auf antigenpräsentierenden Zellen erkennen und die adaptive Immunabwehr koordinieren,
- die T-Supressorzellen,
- die T-Gedächtniszellen und
- die zytotoxischen T-Zellen, die von Viren befallene Körperzellen und Tumorzellen erkennen und zerstören.

Nach ihren Zytokinsekretionsmustern lassen sich die **T-Helferzellen** in zwei Subpopulationen differenzieren, die TH1-Zellen und die TH2-Zellen. TH1-Zellen sezernieren v. a. IL-2 und IFN-γ. Wichtige TH2-Zytokine sind dagegen IL-4, IL-5 und IL-10. Die unterschiedlichen TH1- und TH2-Zytokine fördern unterschiedliche Immunantworten, die entsprechend als Typ-1- und Typ-2-Immunantwort bezeichnet werden. Die Typ-1- und Typ-2-Zytokine antagonisieren sich gegenseitig. Die Typ-1-Immunantwort aktiviert insbesondere die zellvermittelte Immunantwort gegen Viren und Bakterien. Die Typ-2-Immunantwort fördert dagegen die B-Zell-Reifung und die humorale Immunantwort, die v. a. der Abwehr gegen Helminthen und Arthropoden dient, aber auch an allergischen Reaktionen auf Arzneimittel beteiligt ist. Solche allergischen Reaktionen können beispielsweise Hautreaktionen auf die Phasenprophylaktika Carbamazepin und Lamotrigin sein.

15.2 Immunologie schizophrener Störungen

Bei Patienten mit Schizophrenie wurden eine verringerte In-vitro-Produktion von **IL-2** und erniedrigte Serumkonzentrationen von **IFN-γ** gefunden, woraus geschlossen wurde, dass schizophrene Patienten eine reduzierte Typ-1-Immunantwort aufweisen. Dagegen scheint bei schizophrenen Patienten eine Aktivierung der Typ-2-Immunantwort vorzuliegen. Verantwortlich für die immunologischen Charakteristika schizophrener Patienten könnten prä- oder postnatale Infektionen sein. Die Typ-1-Zytokine stimulieren die Indolamin-Dioxygenase, die eine Schlüsselrolle im Kynureninsäuremetabolismus spielt. **Kynureninsäure** ist der bisher einzige bekannte *N*-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptorantagonist, der möglicherweise bei Patienten mit Schizophrenie in zu hoher Konzentration vorliegt und so zu einer Unterfunktion des Glutamatsystems und konsekutiv zu einer Fehlfunktion des Dopaminsystems führt, auf welches das Glutamatsystem modulierend wirkt. Kynureninsäure wirkt nicht nur antagonistisch auf NMDA-Rezeptoren, sondern auch auf nikotinerge Acetylcholinrezeptoren, die für kognitive Funktionen von entscheidender Bedeutung sind (◘ Abb. 15.1; Müller u. Schwarz 2006).

Als therapeutische Konsequenz aus der dargestellten Hypothese kommen Immunmodulatoren in Betracht, die zu einer Aktivierung der Typ-1-Immunantwort oder zu einer Hemmung der Typ-2-Immunantwort führen. Bisher wurden im Zusammenhang mit der Behandlung schizophrener Patienten v. a. Hemmer der Cyclooxygenase-2 (COX-2) diskutiert und erste Studien zum **COX-2-Inhibitor** Celecoxib als Add-on zu Antipsychotikatherapie durchgeführt. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass diese Medikamente für bestimmte Subgruppen von Patienten therapeutisch sinnvoll sind (Riedel et al. 2005).

15.3 Immunologie der depressiven Störungen und der Schmerzwahrnehmung

Die Gabe von IFN-γ zur Behandlung von **Krebserkrankungen** oder **Hepatitis C** hat als wichtigste Nebenwirkungen depressive Symptome wie Fatigue-Symptomatik, erhöhte Schläfrigkeit, Appetitverlust und kognitive Einbußen (Hayley et al. 2005), bei Patienten mit **Multipler Sklerose** scheinen die Zytokine IFN-γ und TNF-α an der Ausprägung der Fatigue-Symptomatik beteiligt zu sein (Heesen et al. 2006), und auch im Tierversuch führt die Gabe von proinflammatorischen Zytokinen zum so genannten *sickness behaviour*, das Symptome einer Depression widerspiegelt.

Die Zytokine IL-1, IFN-γ und TNF-α vermindern die Verfügbarkeit von Tryptophan, sodass dieses nicht mehr für die Synthese von Serotonin zur Verfügung steht. Außerdem wurde gefunden, dass TNF-α die Aktivität der Serotonintransporter erhöht und so die serotonerge Signaltransduktion abschwächt. IL-1, IL-6, IFN-γ und TNF-α induzieren eine Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse), sodass die **depressionsassoziierte HPA-Achsen-Überaktivität** möglicherweise durch Zytokine bedingt sein könnte.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass ein erhöhtes Aufkommen bestimmter Zytokine zu depressiven Symptomen führt und möglicherweise an der Überaktivität der HPA-Achse depressiver Patienten beteiligt ist (◘ Abb. 15.1; Miller u. Manji 2006). Nicht nur bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung, sondern auch bei Patienten mit *major depression* wurde der COX-2-Inhibitor Celecoxib als Add-on-Therapie zur antidepressiven Behandlung mit Reboxetin getestet. Celecoxib hemmt u. a. die Produktion proinflammatorischer Zytokine. In einer sechswöchigen Therapiephase zeigten sowohl die Patienten, die mit Reboxetin und Plazebo, als auch die Patienten, die mit Reboxetin und Celecoxib behandelt wurden, eine deutliche Verbesserung in der Ha-

milton-Depressionsskala (HAM-D). Die Celecoxib-Gruppe zeigte jedoch eine signifikant größere Symptomreduktion im Vergleich zur Plazebogruppe (Müller et al. 2006).

Bei Patienten mit **Psoriasis**, die mit dem TNF-α-Antagonisten Etanercept behandelt wurden, zeigte sich in zwölf Behandlungswochen eine 50%ige Symptomreduktion in den Depressionsskalen HAM-D und *Beck Depression Inventory* (BDI) (Tyring et al. 2006). Eine die Zytokinsignale antagonisierende Medikation scheint also bei depressiver Symptomatik aufgrund einer anderen Grunderkrankung die depressiven Symptome zu verbessern. Darüber, ob eine gegen bestimmte Zytokine gerichtete Behandlung auch bei Patienten mit Depression ohne organische Grunderkrankung hilft, kann aufgrund der aktuellen Datenlage nur spekuliert werden.

Auch die **Schmerzwahrnehmung** wird durch Zytokine in erheblichem Maße moduliert. Applikationen von IL-1 und TNF-α können neuropathische Schmerzen auslösen und sind an der Schmerzausprägung während einer Entzündung oder nach einem Trauma in erheblichem Maße beteiligt. Antikörper gegen diese Zytokine oder TNF-α-Antagonisten werden therapeutisch mit gutem Erfolg bei Schmerzen aufgrund der folgenden Erkrankungen eingesetzt (Zhang u. Huang 2006):
- Morbus Crohn,
- Psoriasisarthritis,
- ankylosierende Spondylitis und
- rheumatoide Arthritis.

15.4 Immunologie der neurodegenerativen Störungen

Die **Demenz von Alzheimer-Typ** (AD) ist die häufigste neurodegenerative Form der Demenz bei älteren Patienten. Sie ist charakterisiert durch neurofibrilläre Ablagerungen, Amyloid-Plaques und einen Verlust an Synapsen und Neuronen. Ein neuroinflammatorischer Prozess, der durch **Aβ42** getriggert ist, scheint bei diesem neurodegenerativen Prozess eine zentrale Rolle zu spielen. Aβ42 ist der Hauptbestandteil des Amyloids, das sich in Form seniler Plaques in den Gehirnen von Patienten mit AD ablagert. Dieser inflammatorische Prozess wird durch aktivierte Mikroglia, Astrozyten und die Induktion der Zytokinproduktion charakterisiert, die zu Synapsen- und Nervenzellschäden führt. Hierbei scheint v. a. das durch die Mikroglia produzierte IL-1 in der neurotoxischen Kaskade eine wesentliche Rolle zu spielen, die auch dadurch belegt wird, dass bestimmte Genvarianten des IL-1-Gens mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, an AD zu erkranken (Mrak u. Griffin 2005). Epidemiologische Daten und klinische Studien deuten darauf hin, dass **nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente** das Risiko für die Entwicklung einer AD reduzieren (Rogers u. Lahiri 2004).

Eine neurodegenerative Erkrankung, bei der möglicherweise autoimmun vermittelt Hypocretin-Orexin-Zellen im Hypothalamus zugrunde gehen (Black 2005), ist die **Narkolepsie**. Über Erfolge einer experimentellen Therapiestudie mit Immunglobulinen wurde in der Literatur berichtet (Dauvilliers et al. 2004). Bei dieser Erkrankung der Schlaf-Wach-Regulation sind jedoch Stimulanzien die etablierte Therapie.

15.5 Immunologische Therapien psychiatrischer Erkrankungen

Immunmodulatorische Therapiestrategien bei schizophrenen und depressiven Störungen mit COX-2-Inhibitoren, die möglicherweise prophylaktische Wirkung von nichtsteroidalen Antiphlogistika bei neurodegenerativen Erkrankungen und die Immunglobulingabe bei Narkolepsiepatienten wurden bereits diskutiert.

Für die Therapie der AD werden zurzeit spezifische Immuntherapeutika, nämlich Antikörper entwickelt. Tierstudien haben gezeigt, dass aktive und passive Immunisierung die Amyloidablagerungen und die Gedächtnisdefizite reduzieren kann. Drei Mechanismen wurden hypothetisiert, um diese Befunde zu erklären (Morgan 2005):
1. die katalytische Konversion von fibrillärem Aβ42 zu weniger toxischen Formen,
2. die Opsonisierung von Aβ42-Ablagerungen, die zu mikroglialer Phagozytose führt, und
3. den Abtransport von Aβ42 in den Blutkreislauf.

Impfstoffe gegen Aβ42 bei Menschen sind in der Phase der klinischen Testung.

Experimentelle immunologische Therapien bei psychiatrischen Erkrankungen und Symptomen
- COX-2-Inhibitoren
- Zytokinantagonisten
- Nichtsteroidale Antiphlogistika
- Immunglobuline
- Immunisierung gegen Aβ42

15.6 Immunologische Wirkungen und Nebenwirkungen der Psychopharmakotherapie

Immunmodulatorische Effekte psychotroper Substanzen sind seit 1954 bekannt, als eine verminderte endotoxininduzierte Letalität und ein tuberkulostatischer Effekt unter Therapie mit Chlorpromazin beschrieben wurden. In

heutiger Zeit ist **Clozapin** eines der potentesten atypischen Antipsychotika. Sein einzigartiges Nebenwirkungsspektrum enthält Fieber, Granulozytose oder Agranulozytose, Serositis und Myokarditis. Diese Nebenwirkungen lassen **immunmodulatorische Eigenschaften** von Clozapin als sehr wahrscheinlich erscheinen. Es konnte gezeigt werden, dass die TNF-α-Plasmakonzentrationen während der Behandlung mit Clozapin ansteigen (Pollmächer et al. 2000) und dass Clozapinapplikation bei Ratten zu einer Erhöhung der TNF-α-Konzentration im frontalen Kortex führt (Sorge 2003).

Studien aus den letzten Jahren haben den Zusammenhang zwischen den Gewichtseffekten psychopharmakologischer Medikamente und den Effekten dieser Medikamente auf das TNF-α-System untersucht. Interessanterweise führen alle bisher untersuchten Medikamente, die auch zu **Gewichtzunahme und Sedierung** führen, zu einer Induktion des TNF-α-Systems, was sich in einer Erhöhung der Konzentration von TNF-α und seinen löslichen Rezeptoren p55 und p75 im Plasma zeigt (Tab. 15.1). Medikamente wie Clozapin und Olanzapin, die zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von TNF-α und seinen löslichen Rezeptoren führen, haben auch Gewichtszunahme und Sedierung als Nebenwirkung. Psychopharmaka wie Venlafaxin, die in den ersten Behandlungswochen meist nicht zu Gewichtszunahme führen, aktivieren das TNF-α-System in diesem Zeitraum nicht. Zum Bupropion existieren keine Studiendaten an Patienten, sondern nur an Mäusen.

Eine Aktivierung des TNF-α-Systems ist wahrscheinlich spezifisch für Medikamente, die zu Gewichtszunahme und Sedierung führen. Zu diesen Zusammenhängen liegen jedoch zurzeit noch keine Langzeitstudien, sondern nur Untersuchungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen vor.

Eine psychopharmakologische Therapie hat nicht nur immunologische Nebenwirkungen, sie kann auch, wenn sie erfolgreich ist, die mit der psychiatrischen Erkrankung assoziierte Störung des Immunsystems rückgängig machen. Es wurde bereits erwähnt, dass bei depressiven Patienten eine Überaktivität der HPA-Achse besteht. Dies führt dazu, dass Glucokortikoide die Produktion proinflammatorischer Zytokine unterdrücken, sodass ein defektes Immunsystem und ein erhöhtes Risiko für entzündliche Erkrankungen vorliegen. Dieses Phänomen, wie beispielsweise die Suppression des TNF-α-Systems durch die überaktivierte HPA-Achse, ist jedoch durch eine erfolgreiche **antidepressive Behandlung** reversibel (Himmerich et al. 2006).

Mit Vorgängen im Immunsystem assoziierte Nebenwirkungen der Psychopharmaka

- Fieber
- Granulozytose oder Agranulozytose
- Serositis und Myokarditis
- Gewichtsveränderung
- Sedierung
- Allergische Reaktionen

Antidepressiva aus unterschiedlichen Gruppen führen zu einer verringerten Ausschüttung von IFN-γ (Kenis u. Maes 2002). Da – wie bereits erwähnt – IFN-γ die HPA-Achse stimuliert, könnte die Normalisierung der Aktivität der HPA-Achse unter antidepressiver Therapie zum Teil über die verringerte Ausschüttung von IFN-γ und eine daraus resultierende Drosselung der mit der Depression assoziierten HPA-Achsen-Überaktivität vermittelt sein.

Positiv soll sich auch eine erfolgreiche antipsychotische Therapie auf das Ungleichgewicht der Typ-1-/Typ-2-Immunantwort bei schizophrenen Patienten auswirken (Müller u. Schwarz 2006).

Tab. 15.1. Effekte verschiedener Psychopharmaka auf Gewicht, Vigilanz und die Plasmakonzentrationen von TNF-α und seinen löslichen Rezeptoren sTNF-R p55 und sTNF-R p75. (Nach Brustolim et al. 2006; Himmerich et al. 2005; Kraus et al. 2002; Pollmächer et al. 2000; Sorge 2003)

Psychopharmakon	Gewicht	Sedierung	TNF-α	sTNF-R p55	sTNF-R p75
Clozapin	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	↑
Olanzapin	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑
Amitriptylin	↑↑↑	↑↑	↕	↑	↑
Mirtazapin	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑
Lithium	↑↑	↑↑	↑	↑	↑
Carbamazepin	↑↑	↑↑	↑	↑	↑
Haloperidol	↕	↕	↕	↕	↕
Paroxetin	↕	↕	↕	↕	↕
Venlafaxin	↕	↕	↕	↕	↕
Bupropion	↓	↓	↓	n. u.	n. u.

↑ Anstieg, ↓ Abfall, ↕ keine systematische Veränderung, *n. u.* nicht untersucht, *TNF-α* Tumornekrosefaktor-α, *sTNF-R* löslicher TNF-Rezeptor

Literatur

Black JL 3rd (2005) Narcolepsy: a review of evidence for autoimmune diathesis. Int Rev Psychiatry 17: 461–469

Brustolim D, Ribeiro-dos-Santos R, Kast RE, Altschuler EL, Soares MB (2006) A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: the antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice. Int Immunopharmacol 6: 903–907

Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F, Touchon J, Tafti M (2004) Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. Ann Neurol 56: 905–908

Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H (2005) The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. Neuroscience 135: 659–678

Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM (2006) Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 34–39

Himmerich H, Koethe D, Schuld A, Yassouridis A, Pollmächer T (2005) Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. Psychopharmacology 179: 447–451

Himmerich H, Binder EB, Künzel HE et al (2006) Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis. Biol Psychiatry 60: 882–888

Kenis G, Maes M (2002) Effects of antidepressants on the production of cytokines. Int J Neuropsychopharmacol 5: 401–412

Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmächer T (2002) Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. Pharmacopsychiatry 35: 220–225

Miller AH, Manji HK (2006) On redefining the role of the immune system in psychiatric disease. Biol Psychiatry 60: 796–798

Morgan D (2005) Mechanisms of A beta plaque clearance following passive A beta immunization. Neurodegen Dis 2: 261–266

Mrak RE, Griffin WS (2005) Potential inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 8: 369–375

Müller N, Schwarz M (2006) Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. Neurotox Res 10: 131–148

Müller N, Schwarz MJ, Dehning S et al (2006) The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. Mol Psychiatry 11: 680–684

Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D (2000) Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. J Psychiatr Res 34: 369–382

Riedel M, Strassnig M, Schwarz MJ, Müller N (2005) COX-2 inhibitors as adjunctive therapy in schizophrenia: rationale for use and evidence to date. CNS Drugs 19: 805–819

Rogers JT, Lahiri DK (2004) Metal and inflammatory targets for Alzheimer's disease. Curr Drug Targets 5: 535–551

Sorge S (2003) Der Einfluss des atypischen Neuroleptikums Clozapin auf das Verhalten und das Immunsystem der Ratte. Dissertationsschrift, Technische Universität München

Tyring S, Gottlieb A, Papp K et al (2006) Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet 367: 29–35

Zhang JH, Huang YG (2006) The immune system: a new look at pain. Chin Med J 119: 930–938

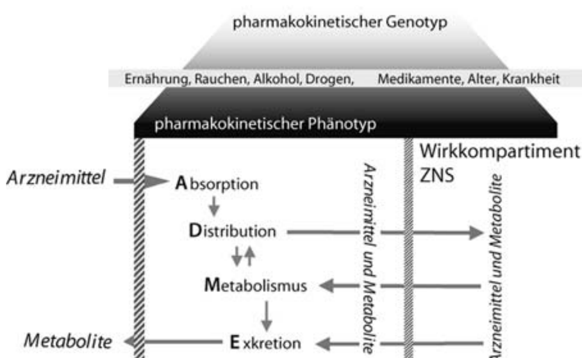
16 Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring

Christoph Hiemke und Pierre Baumann

16.1 Pharmakokinetik und Wirkung

Um einen pharmakologischen Effekt zu erzeugen, muss ein Medikament den Wirkort in ausreichender Konzentration erreichen. Welche Menge den Wirkort erreicht, hängt wesentlich von der Dosis ab, aber auch von vielen weiteren Faktoren, die bestimmen, welche Mengen resorbiert werden und wie das Medikament im Körper verteilt, abgebaut und ausgeschieden wird. Diese Prozesse sind auch dafür verantwortlich, wie lange die Wirkung anhält. Die **Pharmakokinetik** beschreibt und erklärt diese Zusammenhänge, insbesondere den zeitlichen Konzentrationsverlauf der Medikamente und ihrer Metabolite in Flüssigkeiten und Geweben des Körpers. Sie versucht auch zu erklären, welche biologischen Mechanismen für diese Vorgänge verantwortlich sind.

Medikamente und auch Psychopharmaka werden vom Organismus in der Regel als Fremdstoffe erkannt, die weder als Brennstoff noch als Baustoff noch als essenzieller Nahrungsbestandteil verwertbar sind. Der Mensch hat im Verlauf der Evolution den Umgang mit solchen Fremdstoffen gelernt, die häufig potenziell toxische Abkömmlinge von Pflanzeninhaltsstoffen sind. Viele Mechanismen sorgen dafür, dass unser Körper mit diesen Fremdstoffen nicht oder nur wenig belastet wird. Gegenüber diesen Abwehrmechanismen muss das Medikament bestehen, um eine Wirkung zu erzielen. Psychopharmaka haben es dabei besonders schwer. Sie müssen nach meist oraler Einnahme im Magen oder Darm freigesetzt werden (**Liberation**), während der Passage durch den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden (**Absorption**), die Biotransformation in der Leber überstehen (**Metabolismus**) und schließlich während der Verteilung im Körper (**Distribution**) die Blut-Hirn-Schranke überwinden, um im Gehirn wirksam zu werden, bevor sie dann wieder ausgeschieden werden (**Exkretion**). Eine Zusammenfassung der pharmakokinetischen Phasen Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion (**ADME**) bietet ◻ Abb. 16.1.



◻ **Abb. 16.1.** Phasen der Pharmakokinetik (ADME) und deren Abhängigkeiten von der genetischen Grundausstattung (pharmakokinetischer Genotyp) und von weiteren, meist externen Faktoren. Der pharmakokinetische Phänotyp bestimmt, welche Konzentrationen einer verabreichten Dosis den Wirkort erreichen und wie lange das Arzneimittel wirkt

Die Pharmakokinetik eines Medikaments wird durch dessen physikochemische Eigenschaften wie Fettlöslichkeit oder Ionisierbarkeit bestimmt. Aber auch durch die individuellen Gegebenheiten kann die Pharmakokinetik eines Medikaments von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Dies wird zum einen durch die genetisch determinierte Ausstattung der Leber mit arzneimittelabbauenden Enzymen und der Darmmukosa oder der Blut-Hirn-Schranke mit Transportproteinen bestimmt. Modulierend sind auch Alter, Lebensgewohnheiten oder Krankheit, die den **pharmakokinetischen Phänotyp** verändern (◻ Abb. 16.1). Wegen der interindividuellen Variabilität des pharmakokinetischen Phänotyps sind pharmakokinetische Kenngrößen, die für psychotrope oder andere Medikamente in den Herstellerinformationen oder in Lehrbüchern angegeben werden, keine Materialkonstanten, sondern Mittelwertangaben. Der individuelle pharmakokinetische Phänotyp und seine Abweichungen von der »Norm« sind daher bei der Wahl des Medikaments und der Dosierung zu berücksichtigen. Dabei ist auch zu beachten, dass pharmakokinetische Kenngrößen oftmals nicht normalverteilt sind. Eine bimodale Verteilung liegt beispielsweise vor, wenn es genetische Polymorphismen gibt (▶ 16.3.4).

16.2 Theoretische Grundlagen der Pharmakokinetik von Psychopharmaka

Die Grundannahme bei der klinischen Pharmakokinetik geht davon aus, dass es zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen eines Arzneimittels und seiner Konzentration im Blut eine Beziehung gibt. Dies ist für viele Medikamente nachgewiesen, bei Psychopharmaka etwa für die hypnotische Wirkung von Benzodiazepinen. Für viele Psychopharmaka fehlt allerdings ein solcher Nachweis. Dieser ist insbesondere dann schwer zu führen, wenn eine zeitliche Latenz zwischen Konzentration und Effekt besteht, z. B. bei einer antidepressiven oder antipsychotischen Wirkung.

Eine weitere Annahme bei der klinischen Pharmakokinetik geht davon aus, dass die Konzentrationen der Arzneimittel in der systemischen Zirkulation mit den Konzentrationen im Wirkkompartiment korrelieren. Dies ist für verschiedene Psychopharmaka aus der Gruppe der Antidepressiva, Antipsychotika, Antidementiva und Anxiolytika tierexperimentell nachgewiesen worden. Basierend auf diesen Annahmen befasst sich die klinische Pharmakokinetik bevorzugt mit dem zeitlichen Verlauf der Konzentrationen in Blutplasma oder -serum.

Die drei wichtigsten physiologischen Variablen, die den zeitabhängigen Verlauf der Arzneimittelkonzentrationen im Blut bestimmen, sind:

1. Bioverfügbarkeit (F),
2. Verteilungsvolumen (V) und
3. Clearance (CL).

Für die Praxis ist außerdem die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) relevant.

16.2.1 Bioverfügbarkeit

Unter Bioverfügbarkeit (F) wird die Verfügbarkeit eines Pharmakons für systemische Wirkungen – also den ganzen Körper – verstanden. Nach dieser Definition ist in der Regel ein Pharmakon nach i.v.-Gabe zu 100% bioverfügbar. Aus dem Vergleich der Flächen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven nach intravenöser und extravasaler Gabe errechnet sich die **relative Bioverfügbarkeit**, die für die meisten Psychopharmaka bei über 50% liegt (◘ Tab. 16.1). Da die meisten Psychopharmaka eine gute Lipidlöslichkeit besitzen, werden sie gut resorbiert. Ihre Bioverfügbarkeit kann jedoch nach oraler Einnahme bei der ersten Passage durch die Leber individuell sehr unterschiedlich sein und durch enzymatischen Abbau erheblich eingeschränkt werden – was bezeichnet wird als **First-Pass-Effekt**. Bei eingeschränkter Leberfunktion oder im Alter kann die Bioverfügbarkeit erhöht sein.

Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen (V) ist ein Maß für die Verteilung der Plasmakonzentration (C) und der im Organismus vorhandenen Gesamtmenge (M) des Pharmakons:

$$V = M / C$$

In der Praxis wird das Verteilungsvolumen nach der folgenden Gleichung aus der Clearance (CL) und der Eliminationskonstante (k_e, ► 16.1.4) berechnet:

$$V = CL / k_e$$

Die meisten Psychopharmaka weisen wegen ihrer guten Fettlöslichkeit hohe Verteilungsvolumina auf (◘ Tab. 16.1). Für Amitriptylin beträgt beispielsweise das Verteilungsvolumen 15. Daraus ist abzulesen, dass Amitriptylin bevorzugt im Gewebe gebunden wird. Aus dem Verteilungsvolumen kann allerdings nicht geschlossen werden, wie hoch die Konzentrationen im Gehirn oder in anderen Organen sind. Das Verteilungsvolumen ist primär ein theoretischer Wert. Es ist während der Eliminationsphase größer als im Steady State (► 16.1.5).

16.2.2 Clearance

Die Clearance ist ein Maß für die Fähigkeit des Organismus, ein Pharmakon zu eliminieren. Die Clearance umfasst die Exkretionsleistung der Niere und andere Prozesse, etwa die Metabolisierung in der Leber oder die Ausscheidung über die Galle. Die totale Clearance (CL) ist daher die Summe aus renaler Clearance (CL_R) und extrarenaler Clearance (CL_{NR}) und lässt sich nach i.v.-Gabe einer Einzeldosis eines Medikaments durch Messung der Plasmakonzentrationen nach folgender Beziehung ermitteln:

$$CL = M / AUC$$

Dabei ist M die in den systemischen Kreislauf gelangte Menge des Pharmakons und AUC die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. In der Praxis wird die Clearance unter Einbeziehung der Bioverfügbarkeit (F) berechnet:

$$CL = F \times Dosis / AUC$$

Die Clearance kann interindividuell variieren, da sie vom individuell variablen Metabolismus abhängig ist. Sie kann im Extremfall gegen Null gehen, z. B. genetisch bedingt durch das Fehlen eines für den Abbau wesentlichen Enzyms oder durch Enzymhemmung bei Arzneimittelwechselwirkungen.

16.2.3 Eliminationshalbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), auch terminale oder dominierende Halbwertszeit genannt, gibt die Zeit an, in der die Konzentration des Medikaments im Plasma um die Hälfte abgenommen hat. Die Eliminationshalbwertszeit ergibt sich aus dem zeitlichen Verlauf der Konzentration im Plasma nach Abschluss einer Verteilungsphase aus der **Eliminationskonstante k_e**:

$$k_e = \ln 2 / t_{1/2}$$

Demnach ist

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_e = 0{,}693 / k_e$$

Sind Clearance und Verteilungsvolumen bekannt, so lässt sich auch daraus die Eliminationskonstante (k_e) berechnen:

$$k_e = CL / V$$

Demnach nimmt die Plasmakonzentration eines Pharmakons umso rascher ab, je größer die Clearance, d. h. die

Tab. 16.1. Pharmakokinetische Kenndaten von Psychopharmaka. (Nach Baumann et al. 2004; Benkert u. Hippius 2007; Hiemke et al. 2005 sowie Fachinformationen der Hersteller zu den Einzelsubstanzen)[a]

Psychopharmaka und aktive Metabolite	F (%)	V (l/kg)	CL (ml/min · kg)	$t_{1/2}$ (h)	Konzentrationen in Plasma oder Serum bei therapeutischen Dosen
Antidepressiva					
Amitriptylin	45	15	11,4	21	
Nortriptylin				31	80–200 ng/ml[b]
Amitriptylinoxid	77	0,9	6,9	10	
Amitriptylin, Nortriptylin				21 bzw. 31	80–200 ng/ml[b]
Citalopram	80	15	5,9	33	30–130 ng/ml
Clomipramin	50	17	10,7	21	
Norclomipramin				36	175–450 ng/ml[b]
Desipramin	50	20	10,8	22	100–300 ng/ml
Doxepin	30	20	14,3	18	
Nordoxepin				54	50–150 ng/ml[b]
Duloxetin	50	17	15,0	12	20–80 ng/ml
Escitalopram	80	19	8,5	30	15–80 ng/ml
Fluoxetin	85	35	9,6	48	120–300 ng/ml
Norfluoxetin				180	
Fluvoxamin	50	25	31,5	20	150–300 ng/ml
Imipramin	40	20	14,3	18	
Desipramin				22	175–300 ng/ml[b]
Maprotilin	68	20	4,3	45	125–200 ng/ml
Mianserin	25	7	7,0	17	15–70 ng/ml
Mirtazapin	50		7,3	30	40–80 ng/ml
Moclobemid	60	1,2	8,3	5	300–1000 ng/ml
Nortriptylin	60	20	7,1	31	70–170 ng/ml
Paroxetin	50	12	14,3	24	40–120 ng/ml
Reboxetin	60	19		21	10–100 ng/ml
Sertralin	70	76	38,0	26	10–50 ng/ml
Tranylcypromin	90	3		2	0–50 ng/ml
Trazodon	80	1,2	1,8	6	650–1500 ng/ml
Trimipramin	40	30	15,7	22	150–350 ng/ml
Venlafaxin	45	4,4	15,0	5	
O-Desmethylvenlafaxin				11	195–400 ng/ml[a]
Viloxazin	80			4	20–500 ng/ml
Antipsychotika					
Amisulprid	39	5,8	4,7	16	100–400 ng/ml
Aripiprazol	87	4,9	0,7	70	150–250 ng/ml
Benperidol	45	4,2	8,3	5	2–10 ng/ml
Chlorpromazin	30	20	8,6	30	30–300 ng/ml
Chlorprothixen	50	17	17,5	10	20–200 ng/ml
Clozapin	50	5	5,7	14	350–600 ng/ml
Flupentixol	40	13	5,4	30	>2 ng/ml
Fluphenazin	35	25		16	0,5–2 ng/ml
Haloperidol	60	18	11,8	24	5–17 ng/ml
Levomepromazin	50	30	40	24	15–60 ng/ml
Melperon	60	7	31,4	5	50 ng/ml
Olanzapin	80	16	4,3	50	20–80 ng/ml
Perazin	3	25		12	100–230 ng/ml
Perphenazin	40	20	25,7	10	0,6–2,4 ng/ml
Pimozid	60	28	4	55	15–20 ng/ml

16

Tab. 16.1. Pharmakokinetische Kenndaten von Psychopharmaka. (Nach Baumann et al. 2004; Benkert u. Hippius 2007; Hiemke et al. 2005 sowie Fachinformationen der Hersteller zu den Einzelsubstanzen)[a] (Fortsetzung)

Psychopharmaka und aktive Metabolite	F (%)	V (l/kg)	CL (ml/min · kg)	$t_{1/2}$ (h)	Konzentrationen in Plasma oder Serum bei therapeutischen Dosen
Quetiapin	9	9,6	25,0	7	70–170 ng/ml
Risperidon	70	1,1	5,4	3	
9-Hydroxyrisperidon				24	20–60 ng/ml[b]
Sulpirid	30	2	5,7	8	200–1000 ng/ml
Ziprasidon	60	1,1	5,0	6	50–120 ng/ml
Zotepin	10	10	107,1	15	12–120 ng/ml
Zuclopentixol	45			21	4–50 ng/ml
Phasenprophylaktika					
Carbamazepin	70	1,4	0,42	36	6–12 µg/ml
Lithium	100	0,7	0,35	21	1,0–1,2 mmol/l[c] 0,5–0,8 mmol/l[d]
Valproinsäure	90	0,15	0,14	14	50–100 µg/ml
Anxiolytika/Hypnotika					
Alprazolam	88	0,8	0,9	13	20–40 ng/ml
Buspiron	5	5	31,4	3	3 ng/ml
Clonazepam	90	3,2	14,3	40	20–40 ng/ml
Diazepam	100	1,1	0,43	30	
plus Metabolite				70	300–400 ng/ml
Flunitrazepam	85	3,3		20	
Lorazepam	95	1,3	1,1	16	10–15 ng/ml
Midazolam	45	1	5,7	2	6–15 ng/ml
Nitrazepam	78	1,9		23	
Oxazepam	97	0,6		10	
Temazepam	91	0,95		11	
Zolpidem	70	0,5	4,3	2	90–325 ng/ml
Zopiclon	80	1,3	3,3	5	60–75 ng/ml
Antidementiva					
Donepezil	43			70	30–75 ng/ml
Galantamin	88	2,5	2	8	30–100 ng/ml
Memantine	100	10	2,4	80	75–150 ng/ml
Rivastigmin	36			1	–
Tacrin	17	6	35,7	3	7–30 ng/ml
Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit					
Acamprosat	10			13	30–75 ng/ml
Bupropion		7,2	35	12	<100 ng/ml
Clomethiazol	95			36	100–5000 ng/ml
Methadon	92	3,8	1,4	v35	
(*R*,*S*)-Methadon					400–800 ng/ml
(*R*)-Methadon					250–400 ng/ml
Naltrexon	25	19	2,7	3	
Naltrexol-6β					6–30 ng/ml

[a] Angegeben sind Mittelwerte für Bioverfügbarkeit *F*, Verteilungsvolumen *V*, totale Clearance *CL*, Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ und Konzentrationsbereiche in Blutplasma oder -serum, die unter therapeutischen Dosen im Steady State eingestellt werden. *F*, *CL* und $t_{1/2}$ können interindividuell sehr unterschiedlich sein.
[b] Summe der Konzentrationen Muttersubstanz und pharmakologisch aktiver Metabolit,
[c] antimanische Wirkung,
[d] rezidivprophylaktische Wirkung

Eliminationsfähigkeit, ist. Die Plasmakonzentration nimmt langsam ab, wenn das Volumen, aus dem das Pharmakon entfernt werden muss, groß ist.

16.2.4 Gleichgewichtszustand (Steady State)

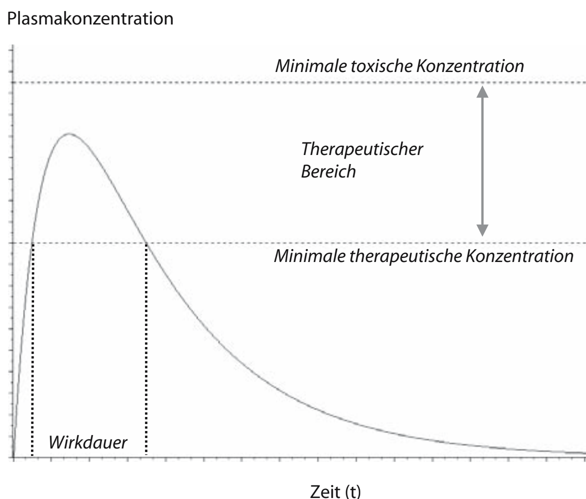
Bei Kenntnis der pharmakokinetischen Kenngrößen (▣ Tab. 16.1) lässt sich durch Anwendung pharmakokinetischer Modelle der zeitliche Verlauf einer Medikamentenkonzentration im Blut berechnen (▣ Abb. 16.2). Ist der therapeutische Bereich bekannt, so lassen sich daraus die für eine Wirkung notwendige Dosis und die Wirkdauer ermitteln. Dies ist für eine **Einmalgabe** möglich.

Noch wichtiger als Berechnungen nach Einmaldosen sind in der Psychiatrie pharmakokinetische Berechnungen für **wiederholte Dosierungen**, da die meisten Psychopharmaka über lange Zeiträume verabreicht werden. Nach etwa fünf Halbwertszeiten eines Medikaments wird ein Gleichgewichtszustand (Steady State) erreicht (▣ Abb. 16.3). Auch in dieser Phase sind die Konzentrationen im Blut nicht konstant, sondern mehr oder weniger fluktuierend. Fluktuationen können für den Patienten problematisch sein, wenn im Verlauf des Tages zu hohe toxische oder zu niedrige unwirksame Konzentrationen eingestellt werden. Die Amplitude ist abhängig von der Halbwertszeit und vom Verteilungsvolumen. Sie wird kleiner, wenn die Dosierungsintervalle verringert werden, und sie fehlt bei Dauerinfusion, wie am Beispiel von Haloperidol gezeigt wird (▣ Abb. 16.4).

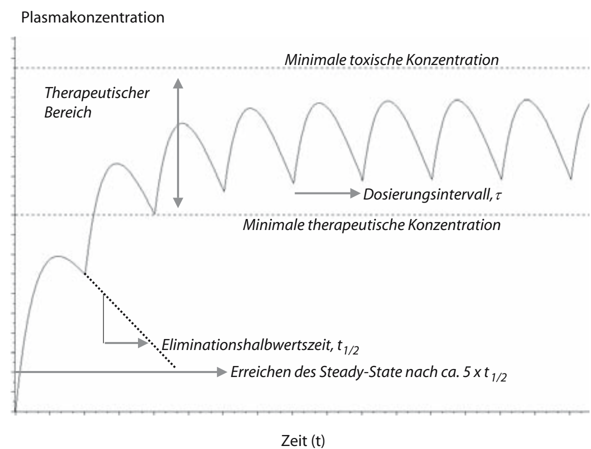
Die im Steady State zu erwartende **mittlere Plasmakonzentration** (C_{ss}) eines Medikaments lässt sich ebenfalls aus den pharmakokinetischen Kenndaten Bioverfügbarkeit (F), Clearance (CL) sowie der Dosis (D) und dem Dosierungsintervall (τ) berechnen:

$$C_{ss} = (F \times D) / \tau \times 1 / CL$$

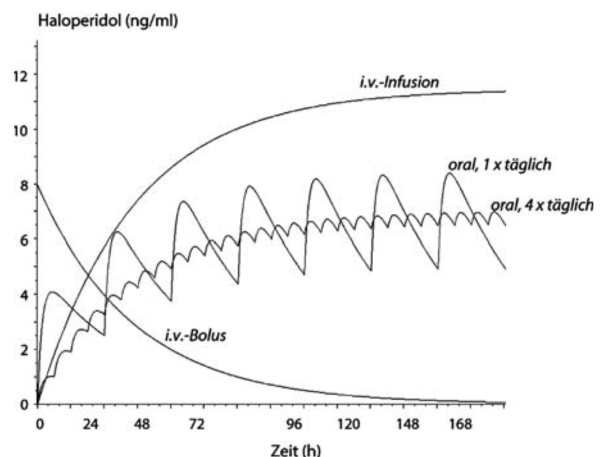
Die Anwendung dieser Gleichung kann von praktischer Bedeutung sein, wenn Blutspiegel eines Psychopharmakons gemessen und aus der Literatur keine Daten über die anzustrebenden therapeutischen Konzentrationen zu finden sind. Dann können Erwartungswerte berechnet und die Messergebnisse bezüglich Plausibilität geprüft werden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass in dieser Darstellung die Kinetik möglicher aktiver Metabolite vernachlässigt wurde.



▣ **Abb. 16.2.** Verlauf der Plasmakonzentration eines Medikaments nach einmaliger oraler Einnahme in Abhängigkeit von der Zeit. Das Zeitintervall, während dessen die Konzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs liegt, bestimmt die Wirkdauer des Medikaments



▣ **Abb. 16.3.** Zeitabhängiger Verlauf der Plasmakonzentration eines Medikaments nach neunmaliger Einnahme zur Einstellung therapeutischer Konzentrationen mit Veranschaulichung pharmakokinetischer und -dynamischer Kenngrößen: Dosierungsintervall (τ), Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), minimale toxische und minimale therapeutische Konzentration. Steady-State-Konzentrationen sind nach fünf Halbwertszeiten erreicht



▣ **Abb. 16.4.** Zeitabhängiger Verlauf der Plasmakonzentrationen von Haloperidol nach Verabreichung von Tagesdosen von jeweils 10 mg als einmaliger i.v.-Bolus, als Infusion oder nach oraler Einnahme in einmaliger oder viermaliger Tagesdosis

16.3 Liberation, Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion von Psychopharmaka

16.3.1 Liberation

Orale Einnahme

Die meisten Psychopharmaka werden oral als Tabletten eingenommen. Bei dieser Darreichungsform kann die Freisetzung (Liberation) für die Pharmakokinetik bedeutsam sein, während sie bei i.v.- oder i.m.-Gabe in der Regel keine Rolle spielt, da das Medikament nach der Verabreichung zu 100% verfügbar ist. **Tablettenformulierungen** können den Verlauf der Konzentrationen im Blut und, daraus resultierend, auch den Wirkeintritt und die Wirkdauer beeinflussen. Bei Darreichung der Wirksubstanz als **Lösung** ist die orale Verfügbarkeit rasch, da das Medikament vor der Resorption nicht gelöst werden muss.

Es gibt etwa 6000 **Hilfsstoffe**, die den Wirkstoffen zugesetzt werden und die die Resorption des Wirkstoffs beeinflussen können. Bei nichtgelösten Medikamenten verläuft die Freisetzung des Wirkstoffs in der Regel am raschesten aus einer Suspension und am langsamsten aus einem Dragee. Vor der Resorption muss der Wirkstoff aus der Arzneiform freigesetzt werden und sich in der umgebenden Flüssigkeit lösen. Dabei ist die **Lösungsgeschwindigkeit** umso höher, je kleiner die Partikel sind, in denen sich das Arzneimittel befindet. Die Auflösungsgeschwindigkeit kann durch Lösungsvermittler wie Polyethylenglykol oder Sorbit verbessert werden. Wenn die Substanz in kristallisierter Form eingenommen wird, müssen die Kristallbindungen gelöst werden. Ist die Freisetzung und Auflösung langsamer als die Resorption, ist die Lösungsgeschwindigkeit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Resorption.

Retard- und Depotpräparate

Die **verzögerte Freisetzung** eines Medikaments kann erwünscht sein. Es gibt retardierte Psychopharmakapräparate, z. B. von Clomipramin oder Venlafaxin, bei denen durch galenische Zubereitung eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs über 8 h und länger erreicht wurde. Dies kann bei Substanzen mit kurzer Halbwertszeit (< 4 h) vorteilhaft sein; es muss dann weniger oft dosiert werden als bei Gabe einer nichtretardierten Form. Damit wird auch erreicht, dass Konzentrationsspitzen nach der Einnahme weniger ausgeprägt sind. Ein Nachteil der Präparate mit verzögerter Freisetzung ist allerdings, dass interindividuelle Gegebenheiten für die Verfügbarkeit des Wirkstoffs eine bedeutendere Rolle spielen als bei Medikamenten, die rasch freigesetzt werden. Ein weiterer Nachteil von Präparaten mit verzögerter Freisetzung ist die aufwändigere Herstellung der Formulierungen. Sie sollten daher nur eingesetzt werden, wenn sie gegenüber der konventionellen Darreichungsform vorteilhaft sind. Auch bei transkutaner Verabreichung kann die Resorption durch entsprechende galenische oder chemische Zubereitung verzögert werden.

Risperidon ist das erste Antipsychotikum, bei dem durch **Mikroverkapselung** in Poly(glykolsäure/-milchsäure) eine verzögerte Wirkstofffreisetzung und damit ein Depoteffekt erzielt wurden (Harrison u. Goa 2004). Es ist das erste neue Antipsychotikum, das damit als Depotpräparat zur Verfügung steht.

Eine weitere Möglichkeit, die Freisetzung eines Medikaments zu verzögern und lange Zeit anhaltende, wirksame Konzentrationen im Blut aufzubauen, ist die Verwendung von **chemisch gebundenen Depotpräparaten** (z. B. Haloperidol- oder Fluphenazindekanoat). Bei diesen Depotpräparaten sind Antipsychotika mit Dekansäure oder anderen langkettigen Fettsäuren über eine obligate Hydroxygruppe verestert. Nach Gabe des Depots wird die Esterbindung enzymatisch gespalten. Dadurch wird eine über ein bis vier Wochen anhaltende Wirkung erreicht.

Depotformen, die als Erhaltungstherapie oder für die Rezidivprophylaxe in der Psychopharmakotherapie sehr sinnvoll sein können, dürfen aber nur angewandt werden, wenn vorher die Verträglichkeit und Wirksamkeit der oralen Therapie gesichert wurden. Depotpräparate von Antidepressiva sind nicht erhältlich, obwohl sie für manche klinische Situation nützlich sein könnten (Baumann u. Bertschy 1997).

16.3.2 Absorption

Die erste pharmakokinetische Phase im engeren Sinne ist die Absorption. Bei einem oral eingenommenen Psychopharmakon ist dies die **enterale Resorption**. Diese hängt ab von der Größe und von physikochemischen Eigenschaften des Pharmakons, insbesondere Ionisierbarkeit und Fettlöslichkeit. Die meisten Psychopharmaka haben ein Molekulargewicht zwischen 200–500 Da und sind amphiphiler Natur durch eine basische (Antidepressiva, Antipsychotika) oder saure funktionelle Gruppe, die geladen oder ungeladen sein kann. Sie passieren die Magen-Darm-Wand und müssen dabei, ebenso wie bei der späteren Wanderung zum Erfolgsorgan, viele biologische Membranen überwinden. Zellmembranen bestehen aus einer Lipiddoppelschicht mit eingelagerten Proteinmolekülen.

Die Aufnahme eines Medikaments kann durch verschiedene **Mechanismen** erfolgen, durch

- Diffusion durch die Lipidschicht oder Poren,
- erleichterte Diffusion,
- aktiven Transport unter Verbrauch von Energie,
- Endozytose,
- Diffusion oder Filtration über interzelluläre Spalten.

Diffusion

Für die meisten Psychopharmaka ist nach derzeitigem Wissen die **Diffusion** durch die Lipiddoppelschicht der Membran der bevorzugt beschrittene Weg, wobei der Konzentrationsgradient die treibende Kraft darstellt. Dabei spielt auch der Ionisierungsgrad der Substanz eine Rolle. Die Lipidmembran wird bevorzugt im nichtionisierten Zustand durchwandert. Der saure pH-Wert im Magen verzögert bei den meist basischen Psychopharmaka die Resorption. Wenn intrazellulär ein saurer pH-Wert vorliegt, dann kann es zum so genanntem *ion trapping* kommen. Dabei wird das basische Medikament in ungeladener Form aufgenommen und intrazellulär protoniert. In geladener Form ist der Wiederaustransport erschwert. Dies wird für Lysosomen diskutiert. Begünstigt wird die Absorption von Psychopharmaka durch gute Fettlöslichkeit. Messungen der Verteilung von Psychopharmaka (in ungeladener Form) zwischen *n*-Oktanol und Wasser zeigen, dass die meisten Psychopharmaka zu über 99% in der lipophilen Oktanolphase zu finden sind. Die **lipophilen Eigenschaften** begünstigen eine hohe Extraktionsrate der meisten Psychopharmaka aus dem Darm.

Hauptresorptionsort für orale Psychopharmaka ist das **Dünndarmlumen**. Die große Oberfläche der Darmmukosa begünstigt die Resorption. Befunde der letzten Jahre haben allerdings auch gezeigt, dass das Intestinum eine aktive Barrierefunktion ausübt (Kivistö et al. 2004; Zhang et al. 2001), indem in der Darmmukosa metabolisiert wird (▶ 16.3.4) und indem die durch Diffusion aufgenommenen Arzneimittel durch aktive Transportvorgänge wieder in das Darmlumen exportiert werden (▶ 16.3.3).

P-Glykoprotein

Das am besten untersuchte **Transportprotein**, das Arzneimittel unter Verbrauch von ATP (Adenosintriphosphat) in den Darm sezerniert, ist P-Glykoprotein (Pgp), ein Vertreter der ATP-binding-cassette-Familie (ABC-Familie), nach neuester Nomenklatur auch als **ABCB1** bezeichnet. Pgp ist das Genprodukt des humanen *mdr1*-Gens (MDR: *multi-drug resistance*). Onkologen erkannten **MDR-Transporter** als Proteine, die in Tumorgewebe induziert werden können. Tumorzellen mit exprimiertem Pgp sind gegenüber Zytostatika resistent, weil sie die Medikamente effektiv ausschleusen. Pgp wurde inzwischen als Transportprotein mit einem Molekulargewicht von 170 kDa identifiziert, das zwölf Transmembrandomänen und zwei intrazelluläre ATP-Bindungsstellen enthält. Es transportiert unter Verbrauch von ATP zahlreiche Medikamente, insbesondere lipophile mit neutralen oder kationischen Eigenschaften. Die Expression von Pgp kann im Darmepithel induziert werden, beispielsweise durch Hyperforin, einem Bestandteil des Johanniskrauts. Dadurch kann sich die Bioverfügbarkeit eines Medikaments verändern.

16.3.3 Distribution

Nachdem Psychopharmaka in die systemische Zirkulation gelangt sind, werden sie mit dem Blutstrom im Körper verteilt. Im Blut werden die meisten Psychopharmaka nicht frei, sondern an Proteine gebunden transportiert. Albumin ist ein wichtiges **Transportprotein**. Basische Psychopharmaka wie trizyklische Antidepressiva werden gebunden an das saure α_1-Glykoprotein (Orosomucoid) transportiert. Psychopharmaka dissoziieren sehr rasch von den Transportproteinen. Die Plasmaproteinbindung spielt daher für die Geschwindigkeit der Verteilung und auch für die Wirkung von Psychopharmaka keine entscheidende Rolle (Benet u. Hoener 2002; De Vane 2002).

Das Gehirn ist gut durchblutet, und ein dichtes Netzwerk feinster Kapillaren sorgt für einen raschen Stoffaustausch zwischen Blut- und Hirnmilieu. Die meisten Psychopharmaka sind lipophil, daher gelangen sie rasch in ihr Zielgewebe, wahrscheinlich über passive Diffusion. Der Übertritt in das Zentralnervensystem ist allerdings ein Problem, da das Gehirn durch sehr effektive Barrieren – die **Blut-Hirn-Schranke** und die **Blut-Liquor-Schranke** – vor Fremdstoffen geschützt ist. Eine Abdichtung des interzellulären Spalts durch so genannte *tight junctions* und eine verminderte vesikuläre Transzytose sorgen für eine geringe transendotheliale Permeabilität. Nur in neurosekretorisch aktiven Hirnregionen, wie im hypothalamisch-hypophysären System, sind die Gefäße durchlässig. Hier wird die Schrankenfunktion durch spezialisierte Gliazellen übernommen. Ähnliches gilt für den Plexus choroideus, der aus Blutplasma den Liquor cerebrospinalis abscheidet. Plexusepithelzellen, die ebenfalls durch *tight junctions* abgedichtet sind, bilden die Blut-Liquor-Schranke (Ghersi-Egea u. Straizelle 2001; Graff u. Pollack 2004).

Blut-Hirn-Schranke

Für die Verteilung von Psychopharmaka in ihr Wirkkompartiment ist die Blut-Hirn-Schranke die quantitativ wichtigste Barriere. Ob die Blut-Liquor-Schranke von pharmakologischer Bedeutung ist, ist derzeit unklar. In der Blut-Hirn-Schranke erfolgt der Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn zunächst über Endothelzellen, welche die Blutkapillaren eng umschließen (■ Abb. 16.5). Die Endothelzellen sind reichlich mit Perizyten ausgestattet, die ihrerseits von Gliazellen (Astrozyten) umgeben sind, über die dann schließlich die Nervenzellen versorgt werden. Endothelzellen, Perizyten und Gliazellen stehen über die Extrazellulärmatrix in engem Kontakt und tragen gemeinsam zur dynamischen Aufrechterhaltung der Schrankenfunktion bei. Distinkte Transportproteine, die in den Endothelzellen exprimiert werden, sorgen für einen **gerichteten Stoffaustausch** (■ Abb. 16.5).

Glucose kann in beide Richtungen transportiert werden. Der Eintransport ist allerdings bevorzugt, da Gluco-

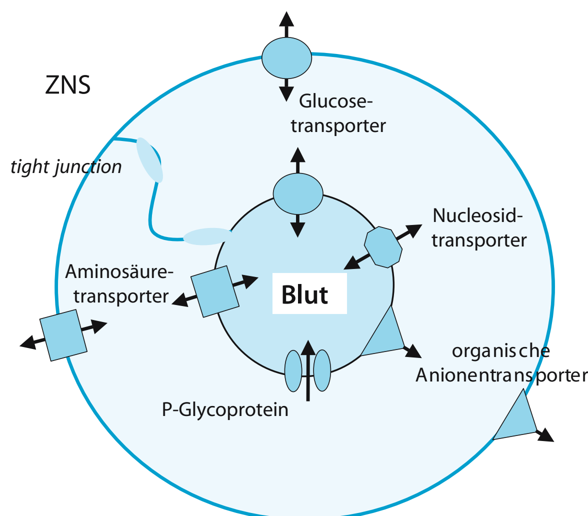


Abb. 16.5. Endothelzelle der Blut-Hirn-Schranke und deren Ausstattung mit Transportproteinen, die für einen gerichteten Transport niedermolekularer Stoffe sorgen. Für Arzneimittel, darunter auch Psychopharmaka, ist der ABC-Effluxtransporter P-Glykoprotein (▶ 16.3.2) besonders wichtig. Über Pgp werden sie aus dem Hirnkompartiment von apikal nach luminal in den Blutkapillarraum transportiert. Endothelzellen sind durch *tight junctions* fest verbunden, um einen parazellulären Transport zu verhindern. (Nach Lee et al. 2001 und Schinkel u. Jonker 2003)

setransporter in höherer Konzentration auf der apikalen Seite exprimiert werden als auf der luminalen Seite.

Rolle von P-Glykoprotein für die Gehirngängigkeit von Pharmaka

Für die Kontrolle der Passage von Medikamenten in das Gehirn scheint Pgp, das bereits als Effluxtransporter der Darmmukosazellen vorgestellt wurde (▶ 16.3.2), von besonders großer Bedeutung zu sein. Auch Psychopharmaka wurden als Substrate von Pgp identifiziert (Doan et al. 2002; Doran et al. 2005). Medikamente, die Substrate von Pgp sind, werden nach Passage der Blut-Hirn-Schranke unter Aufwand von Energie wieder exportiert (Fromm 2004). Sie werden demnach im Gehirn **nicht oder nur beschränkt akkumuliert.** Das Antiemetikum Domperidon ist z. B. ein effektiver Blocker von Dopamin-D_2-Rezeptoren. Es ist ähnlich lipophil wie Haloperidol, wirkt jedoch nicht als Antipsychotikum, weil es Substrat von Pgp ist und deshalb im Gehirn keine ausreichenden Konzentrationen eingestellt werden. Für eine Reihe von Antidepressiva ist an Mausmutanten, die kein aktives Pgp besitzen, nachgewiesen worden, dass die Konzentrationen im Gehirn dieser Tiere höher sind als in Tieren mit intaktem Pgp (Uhr et al. 2003).

Es ist anzunehmen, dass Pgp für die Kinetik und Dynamik von einigen Psychopharmaka bedeutsam ist. Es ist jedoch noch unklar, inwieweit solche Tiermodelle für den Menschen Gültigkeit haben und inwiefern Pgp für die praktische Psychopharmakotherapie relevant ist. Unklar ist dabei auch, ob Pgp bei Wechselwirkungen von Arzneimitteln eine Rolle spielt. Die Aufklärung der funktionellen Bedeutung von Pgp und anderen Transportproteinen ist in der pharmakologischen Grundlagenforschung derzeit hochaktuell. Neben Pgp existieren noch 47 weitere ABC-Transporter, die sieben unterschiedlichen Proteinsubfamilien zugeordnet wurden (Dean et al. 2001). Ihre funktionelle Bedeutung ist bisher nur ansatzweise verstanden. Da die Transporter innerhalb der Organschranken exprimiert werden, ist anzunehmen, dass sie insbesondere in der kinetischen Phase der Distribution wichtig sind.

16.3.4 Metabolisierung

Bis auf wenige Ausnahmen, z. B. Lithium, Sulpirid oder Amisulprid, die im Wesentlichen unverändert über die Niere ausgeschieden werden, werden die meisten Psychopharmaka umfangreich metabolisiert. Dabei werden **Phase-I- und Phase-II-Reaktionen** durchlaufen (Abb. 16.6). Wichtigster Ort der Metabolisierung ist die **Leber**. Auch andere Organe sind metabolisch aktiv, etwa die Darmmukosa oder das Gehirn. Ausmaß und Bedeutung der Metabolisierung von Psychopharmaka im Gehirn sind weitgehend unklar.

Phase-I-Reaktionen

In der Phase I werden die meist lipophilen Psychopharmaka chemisch »funktionalisiert«, indem beispielsweise eine Hydroxylgruppe eingeführt oder eine Sauerstoffgruppe freigesetzt wird. Phase-I-Reaktionen umfassen insbesondere Oxidationen oder Reduktionen, *N*- und *O*-Dealkylierungen – etwa die Bildung von *N*-Oxiden –, Carbonylreduktionen zu sekundären Alkoholen oder *S*-Oxidationen zu Sulfoxiden oder Sulfonsäuren (Anzenbacher u. Anzenbacherova 2001). Die gebildeten Metabolite können aktiv oder inaktiv sein. Aus **trizyklischen Antidepressiva** mit tertiärer Aminofunktion werden sekundäre Amine gebildet, die eine längere Halbwertszeit als die jeweiligen Muttersubstanzen haben und meist pharmakologisch aktiv sind.

In der Leber entstehen noch weitere Metabolite, wie am Beispiel von Clomipramin gezeigt wird (Abb. 16.7). Clomipramin-*N*-oxid ist nicht aktiv, 8-Hydroxyclomipramin und Clomipramin hemmen beide bevorzugt die neuronale Aufnahme von Serotonin, *N*-Desmethylclomipramin die von Noradrenalin. Es gibt auch Beispiele von sog. **Prodrugs**, bei denen die Muttersubstanz nur eine Vorstufe darstellt und die erst durch Metabolisierung in der Leber aktiviert werden. So werden aus dem pharmakologisch inaktiven Amitriptylin-*N*-oxid die aktiven Metabolite Amitriptylin und Nortriptylin sowie deren 10-hydroxylierte Metabolite. Wenn die aktiven Metabolite längere Halbwertszeiten als die Muttersubstanz haben, dann sind sie wahrscheinlich die wesentlichen Trä-

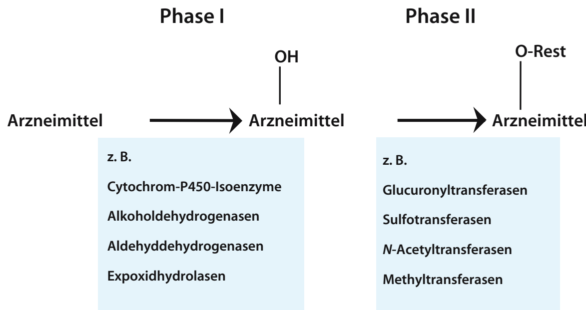


Abb. 16.6. Metabolisierung von Arzneimitteln. In Phase-I-Reaktionen werden Arzneimittel funktionalisiert, z. B. durch Einführung einer polaren Hydroxylgruppe unter Verwendung von molekularem Sauerstoff, und katalysiert durch ein Isoenzym der Cytochrom-P450-Familie. In Phase II erfolgt ein Gruppentransfer, durch den die meisten Arzneimittel wasserlöslich werden und über die Niere ausgeschieden werden können

ger der pharmakologischen Wirkung, besonders bei Langzeitmedikation, so z. B. Nordazepam für Diazepam, *O*-Desmethylvenlafaxin für Venlafaxin, Norfluoxetin für Fluoxetin oder 9-Hydroxyrisperidon für Risperidon.

Phase-II-Reaktionen

Durch Phase-I-Reaktionen werden Psychopharmaka in der Regel hydrophiler, doch oft nicht ausreichend genug, um nierengängig und damit ausscheidbar zu sein. Phase-I-Reaktionen sind häufig die Vorbereitung für Phase-II-Reaktionen, bei denen Moleküle **konjugiert** werden (de Leon 2003; Liston et al. 2001). Meist wird dabei ein Glucuronsäurerest übertragen. Psychotrope Medikamente, die eine geeignete funktionelle Gruppe für eine Konjugationsreaktion besitzen, gehen in der Regel ohne Umweg über eine Phase-I-Reaktion in eine Phase-II-Reaktion, so z. B. Oxazepam oder Lorazepam durch *O*-Glucuronidierung, Olanzapin durch *N*-Glucuronidierung.

Am Abbau von Psychopharmaka sind zahlreiche Enzyme beteiligt (Abb. 16.6), z. B.
- Enzyme der Cytochrom-P450-Familie,
- Aldehydoxidasen,
- Alkoholdehydrogenasen,
- Epoxidhydrolasen,
- Esterasen,
- Flavinmonooxygenasen oder Monooxygenasen bei Phase-I-Reaktionen und
- UTP-Glucuronyltransferasen, Sulfotransferasen oder Katechol-*O*-Methyltransferase bei Phase-II-Reaktionen.

First-Pass-Effekt

Eine besonders wichtige Phase der Metabolisierung ist die bereits erwähnte erste Passage durch die Leber, der First-Pass-Effekt (▶ 16.2.1). Über den Pfortaderkreislauf fluten dann aus dem Darm die höchsten Konzentrationen des Medikaments an. Wenn das Medikament über Enzyme abgebaut wird, die in hohen Konzentrationen in der Leber vorhanden sind, kann dies zu einer sehr effektiven Elimination und damit einer geringen systemischen Bioverfügbarkeit führen.

Cytochrom-P450-Enzyme

Von besonderer Relevanz für den Metabolismus von Psychopharmaka sind Isoenzyme von Cytochrom-P450 (CYP), die insgesamt eine große Familie von Enzymen darstellen (Anzenbacher u. Anzenbacherova 2001; Ingelman-Sundberg 2004). Mittlerweile sind mehr als 1000 verschiedene Gene im Tier- und Pflanzenreich bekannt,

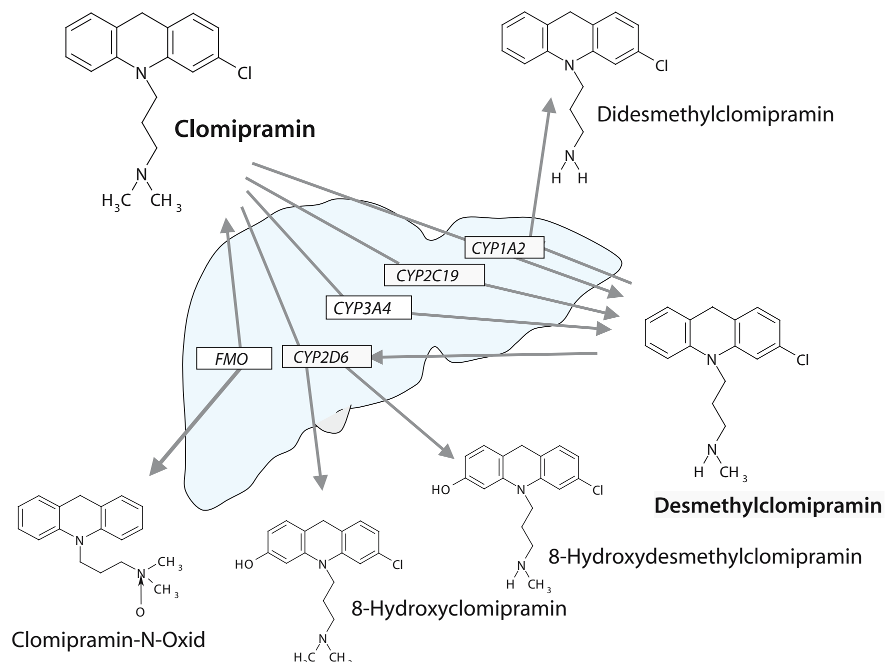


Abb. 16.7. Phase-I-Arzneimittelabbau in der Leber und daran beteiligte Enzyme, dargestellt am Beispiel des Metabolismus des trizyklischen Antidepressivums Clomipramin. Durch den enzymatischen Umbau entstehen pharmakologisch aktive und inaktive Metabolite. Hauptmetabolit von Clomipramin ist Desmethylclomipramin. Während Clomipramin seine antidepressive Wirkung im Wesentlichen durch Hemmung der Aufnahme von Serotonin erreicht, wirkt Desmethylclomipramin durch Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin. Daher ändert sich durch die Metabolisierung von Clomipramin die pharmakologische Wirkung. *FMO* flavinhaltige Monooxygenasen, *CYP* Cytochrom-P450

die für distinkte CYP-Isoenzyme kodieren. Der Mensch besitzt 59 Gene für das P450-System (Abb. 16.8), davon 20 Pseudogene, die nicht zu einem funktionellen Protein führen, und 39 Gene, die für funktionelle Enzyme kodieren. Neueste Analysen haben sogar Hinweise auf 57 funktionelle und 58 nichtfunktionelle Gene ergeben (Nelson et al. 2004). Die Enzyme der CYP-Familie sind nicht nur für den Ab- und Umbau von Fremdstoffen (Xenobiotika), sondern auch für die Verwertung und den Metabolismus von physiologischen Substraten wie Lipide, Steroide, Arachidonsäure und deren Abkömmlinge verantwortlich (Abb. 16.8).

Nicht entsprechend ihrer Funktion, sondern strukturbezogen nach der Aminosäuresequenz werden die einzelnen Isoenzyme CYP-Familien und -Unterfamilien zugeordnet. Aus der **Isoenzymbezeichnung** kann nicht auf Substratspezifitäten geschlossen werden. Isoenzyme mit einer Sequenzidentität von über 40% werden in Familien mit arabischer Ziffer zusammengefasst, bei einer Sequenzidentität von über 55% in Unterfamilien mit großem Buchstaben. Zusätzlich werden noch diverse Sternvarianten differenziert, die die verschiedenen polymorphen Enzyme darstellen. Am Abbau von Psychopharmaka sind im Wesentlichen die folgenden fünf Isoenzyme beteiligt: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 (Abb. 16.8).

Die P450-Enzyme werden zu 90–95% in der Leber exprimiert, aber auch in Lunge, Darmmukosa, Niere und sogar im Gehirn finden sich CYP-Isoenzyme. Das in der menschlichen Leber am stärksten exprimierte Isoenzym ist **CYP3A4**. Es macht im Durchschnitt 30% der CYP-Isoenzyme aus. **CYP2D6** ist das am besten untersuchte Isoenzym, allerdings spielt es quantitativ in der Leber eine untergeordnete Rolle. Die **Expression** der einzelnen CYP-Isoenzyme kann inter- und intraindividuell stark variieren. Dies hängt einerseits vom Genotyp des Patienten ab (s. unten), variiert aber auch in Abhängigkeit von Alter, Lebensgewohnheiten, Erkrankung, Medikation oder anderen Faktoren (Abb. 16.1). Raucher können beispielsweise eine höhere CYP1A2-Aktivität in der Leber besitzen als Nichtraucher.

Die meisten Psychopharmaka werden von mehr als einem Isoenzym abgebaut, denn CYP-Enzyme besitzen eine breite und überlappende **Substratspezifität**, und die Rolle der einzelnen Isoenzyme kann mit der Konzentration variieren. Es gibt allerdings auch Beispiele, bei denen Medikamente so gut wie ausschließlich über ein einziges Isoenzym abgebaut werden, beispielsweise Nortriptylin über CYP2D6 (Abb. 16.8).

Box

Potenziell sind alle Psychopharmaka, die Substrate von CYP-Isoenzymen sind, auch mögliche Inhibitoren dieser Enzyme und können dadurch klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen verursachen (► 16.8). Einige Antidepressiva sind sogar hochpotente Inhibitoren von CYP-Enzymen. Fluvoxamin hemmt beispielsweise CYP1A2 und CYP2C19, Nefazodon hemmt CYP3A4, und Fluoxetin und Paroxetin hemmen CYP2D6. Diese Antidepressiva sind daher bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Medikamente mit Bedacht einzusetzen.

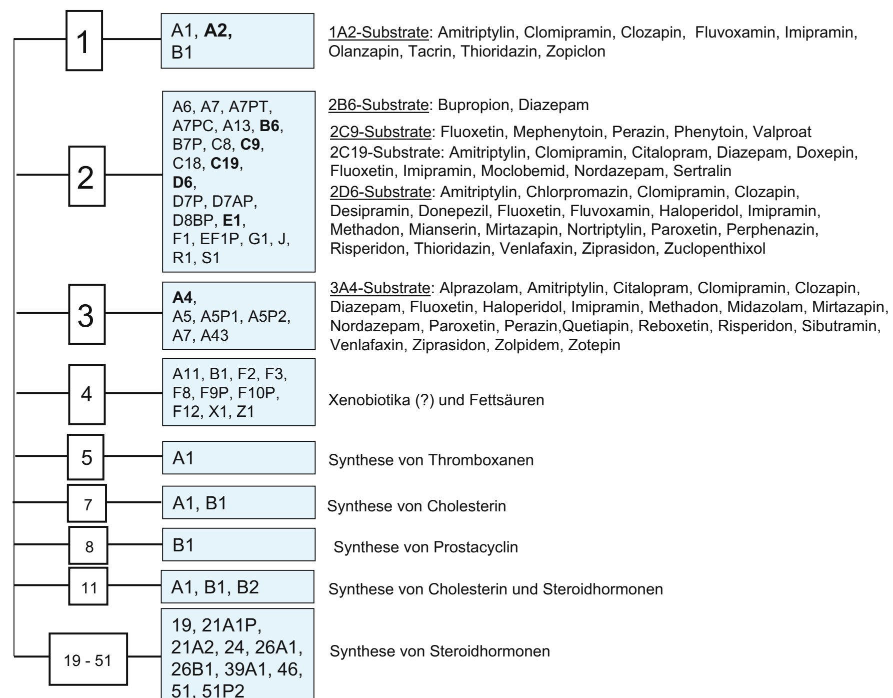


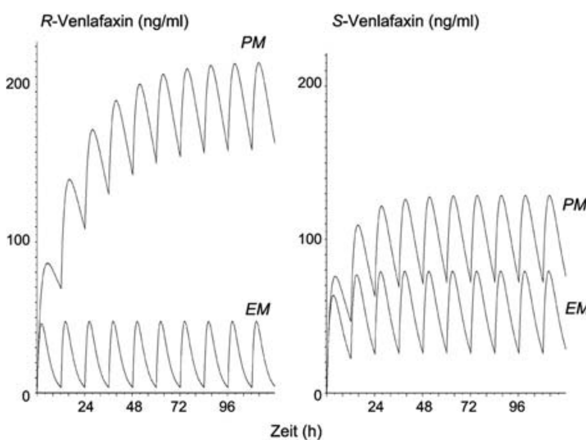
Abb. 16.8. Die Familie der humanen Cytochrom-P450-Isoenzyme mit dazugehörigen Substraten. Die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 sind für den Abbau vieler Psychopharmaka bedeutsam; für die Isoenzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 sind genetische Varianten bekannt

Stereoselektive Metabolisierung

Viele Psychopharmaka sind **Razemate**, d. h. Gemische aus zwei unterschiedlichen Enantiomeren, *R* und *S*. Beispiele sind Venlafaxin, Fluoxetin, Citalopram, Sulpirid, Amisulprid oder Methadon (Baumann et al. 2002). Enantiomere besitzen weitgehend gleiche physikochemische Eigenschaften. Sie sind wie Bild und Spiegelbild, und wegen dieses räumlichen Strukturunterschieds ist die Passform der *S*- und *R*-Formen zu ihren molekularen Zielstrukturen – Rezeptoren oder Neurotransmittertransporter – in der Regel sehr verschieden. Entsprechend unterschiedlich sind auch ihre pharmakologischen Aktivitäten. Stereoselektiv kann auch die Metabolisierung sein, beispielsweise von Venlafaxin (◘ Abb. 16.9). Bei Patienten mit einer genetisch bedingten Defizienz von CYP2D6 sind die Plasmakonzentrationen des *R*-Enantiomers deutlich höher als die von *S*-Venlafaxin. Ursache: CYP2D6 bevorzugt *R*-Venlafaxin als Substrat gegenüber *S*-Venlafaxin (Eap et al. 2003).

Pharmakogenetik des Metabolismus

Alle Enzyme, die an der Metabolisierung von Psychopharmaka oder anderen Fremdstoffen beteiligt sind, werden genetisch und epigenetisch reguliert. Da die Umwelt sehr variabel ist, ist es nicht erstaunlich, dass sich im Verlauf der Evolution viele fremdstoffmetabolisierende Enzyme entwickelt haben und eine hohe genetische Variabilität in der Ausstattung der Leber mit diesen Enzymen vorliegt (Evans u. Relling 1999). Genetische Unterschiede sind daher eine Ursache für die hohe interindividuelle Variabilität, die sich für Plasmakonzentrationen verschiedener Patienten bei gleicher Dosis findet, und letztendlich auch ein Grund für die Heterogenität im Ansprechen auf Psychopharmaka oder andere Medikamente.



◘ **Abb. 16.9.** Pharmakokinetik von Venlafaxin-Enantiomeren bei verschiedenen CYP2D6-Genotypen. Dargestellt sind die Plasmaspiegelverläufe, die nach pharmakokinetischen Untersuchungen mit den beiden Enantiomeren ermittelt wurden. EM *extensive metabolizer*, PM *poor metabolizer*

Kommen genetische Varianten in einer Häufigkeit von mindestens 1% in der Population vor, so spricht man definitionsgemäß von einem **genetischen Polymorphismus**. Als klinisch relevant wird er für ein Medikament dann angesehen, wenn mindestens 30% der Dosis durch das betreffende Enzym metabolisiert werden (Griese et al. 1998). Ein von der somatischen Medizin bekannter, klinisch relevanter Polymorphismus (Debrisoquin-Spartein) wurde 1981 in der Psychopharmakotherapie bei einer depressiven Patientin wiederentdeckt, die mit Nortriptylin behandelt wurde (Bertilsson et al. 1985). Die Patientin baute unter einer Standarddosis von Nortriptylin toxische Plasmakonzentrationen mit ausgeprägten Nebenwirkungen auf. Später wurde gefunden, dass diese Patientin durch Mutation kein intaktes CYP2D6-Protein besaß und daher nicht in der Lage war, Nortriptylin normal abzubauen.

Diese Befunde gaben Anlass, **systematisch** nach Genvarianten von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen zu suchen. Polymorphismen wurden im Cytochrom-P450-System für alle fünf Isoenzyme gefunden, die für Psychopharmaka klinisch relevant sind (◘ Abb. 16.8). Als funktionell bedeutend wurden genetische Polymorphismen für die Enzyme CYP1A2 (bezüglich der Induzierbarkeit), CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A5 identifiziert.

CYP2C9-Polymorphismus

CYP2C9 ist bei wenigen Psychopharmaka am Abbau beteiligt (◘ Abb. 16.8). Derzeit sind zwölf Allelvarianten bekannt. Klinische Relevanz besitzen zwei Varianten, die zu einem Funktionsverlust führen. Langsame CYP2C9-Metabolisierer kommen bei 1–3% der Europäer vor. Wesentlich häufiger (35%) sind intermediäre Metabolisierer (Wormhoudt et al. 1999). Bei langsamen Metabolisierern und heterozygoten Defektträgern wurden eine verminderte Clearance bzw. erhöhte Plasmakonzentrationen von Phenytoin gemessen (Ninomiya et al. 2000). Ähnliches ist für Fluoxetin zu erwarten, das ebenfalls Substrat von CYP2C9 ist.

CYP2C19-Polymorphismus

CYP2C19 ist u. a. am Metabolismus von Citalopram, Doxepin, Moclobemid, Sertralin und einigen Benzodiazepinen beteiligt (◘ Abb. 16.8). Bislang sind neun Allelvarianten mit fehlender oder verminderter Enzymaktivität bekannt (Xu et al. 1999). Zwei Varianten (*2 und *3) kommen häufig vor, während die anderen sehr selten auftreten. Dabei bestehen im Vorkommen ausgeprägte ethnische Unterschiede: Gefunden werden 12–23% homozygote Defektträger bei der orientalischen Bevölkerung gegenüber lediglich 2–5% bei Europäern. Heterozygot defiziente Allelträger treten in Deutschland mit einer Frequenz von etwa 25% auf, also deutlich häufiger als langsame Metabolisierer (Xie et al. 1999). Bei Patienten mit

defektem CYP2C19, die Diazepam einnahmen, wurde über eine verlängerte Sedierung berichtet. Besonders relevant ist der CYP2C19-Polymorphismus bei Verabreichung des chiralen Protonenpumpenhemmers Omeprazol, der stereoselektiv zu 80% über dieses Enzym abgebaut wird.

CYP2D6-Polymorphismus

Die Träger des Wildtypgens *cyp2d6* sind *extensive metabolizers* (EM) mit intaktem Gen und normaler Enzymaktivität. Mutanten ohne intaktes CYP2D6-Enzym sind *poor metabolizers* (PM). Es konnten bisher mehr als 50 Mutationen identifiziert werden, von denen wenigstens 15 für ein CYP2D6-Defizit verantwortlich sind (Griese et al. 1998). PM sind entweder homozygote Träger einer Mutation auf beiden Allelen oder heterozygote Träger verschiedener defekter *cyp2d6*-Allele. Individuen mit einem defekten und einem funktionellen *cyp2d6*-Allel sind *intermediate metabolizers* (IM). Sie haben eine eingeschränkte CYP2D6-Aktivität. Ähnliches gilt für Träger teilfunktioneller *cyp2d6*-Allele. Es gibt auch Mutanten mit überaktivem Enzym durch Genduplikation; diese sind *ultrarapid metabolizers* (UM).

Etwa 5–10% der europäischen Bevölkerung sind PM; UM finden sich in einer Häufigkeit von 1–10%. Untersuchungen an Patienten, die mit CYP2D6-Substraten behandelt worden waren, haben gezeigt, dass in dieser Gruppe die Patienten in 20–25% der Fälle phänotypische UM waren (Griese et al. 1998). Bei UM ist daher gehäuft mit Therapieversagen zu rechnen. Bei Individuen mit einer vollständigen CYP2D6-Defizienz sind nach Verabreichung des CYP2D6-Substrats Desipramin ein eingeschränkter Metabolismus, erhöhte Plasmaspiegel und dadurch bedingte Nebenwirkungen nachgewiesen worden (Spina et al. 1997). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Patienten, die mit den CYP2D6-Substraten **Venlafaxin** (Shams et al. 2006) oder **Risperidon** (de Leon et al. 2005) behandelt werden und langsame Metabolisierer sind, Nebenwirkungen häufiger auftreten als bei normalen Metabolisierern.

Andere CYP-Polymorphismen

Es sind weitere genetische Varianten von CYP-Enzymen bekannt, z. B. für CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4. **CYP1A2** ist ein wichtiges Enzym für eine Reihe von Psychopharmaka (▣ Abb. 16.8). Genetische Defektvarianten wurden bisher nicht gefunden. Es gibt Mutationen in der Promotorregion, die Auswirkungen auf die Induzierbarkeit von CYP1A2 haben. Nach ersten Beobachtungen könnte bei Mutationen das Risiko für das Auftreten von Dyskinesien unter typischen Antipsychotika erhöht sein. Nur wenige Psychopharmaka sind Substrat von CYP2B6 (▣ Abb. 16.8). Berichte, nach denen klinische Auffälligkeiten durch einen Ausfall des CYP2B6-Gens zu erklären waren, liegen bisher nicht vor.

Für das quantitativ wichtigste CYP-Enzym der Leber, **CYP3A4,** findet man eine 50-fache interindividuelle Variabilität, durch die die Clearance von Arzneimitteln, die bevorzugt über CYP3A4 abgebaut werden, 20-fach unterschiedlich sein kann. Ein genetischer Polymorphismus konnte für CYP3A4 noch nicht nachgewiesen werden, wohl aber für das mit ihm verwandte CYP3A5, das – genetisch bedingt – bei nur 10% der mitteleuropäischen Bevölkerung nachweisbar ist (Quaranta et al. 2006; Xie et al. 2004).

Polymorphismen von anderen arzneimittelabbauenden Enzymen

Über die Genvarianten im CYP-System hinaus gibt es weitere Polymorphismen von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen, von

- *N*-Acetyltransferasen,
- Thiomethyltransferasen,
- einer Katechol-*O*-methyltransferase,
- einer Butyrylcholintransferase oder
- einer Monoaminoxidase (MAO).

Langsame Acetylierer mit verminderter oder fehlender Acetyltransferaseaktivität sind mit einer Frequenz von 10–20% in der europäischen Bevölkerung durchaus häufig. Dies hat allerdings keine offensichtlichen Konsequenzen für Behandlungen mit Psychopharmaka. Jedoch scheint bei Allelträgern mit defekter *N*-Acetyltransferase das Risiko des Auftretens von Tumoren der Blase oder der Kolorektalregion erhöht zu sein. Katechol-*O*-methyltransferase spielt mit Ausnahme des Abbaus von Paroxetin für die Metabolisierung von Psychopharmaka keine Rolle; für Thiomethyltransferase ist bislang nur eine Beteiligung am Abbau von Ziprasidon bekannt. Für keines der Enzyme ist derzeit eine Assoziation zwischen polymorphen Genen und der Pharmakokinetik von Psychopharmaka gezeigt worden.

Pharmakogenetische Tests

Bereits lange verfügbar sind **Phänotypisierungen** mit enzymspezifischen Substraten – Substanzen, die selektiv durch distinkte CYP-Isoenzyme abgebaut werden (Baumann et al. 2000):

- Koffein oder Melatonin als spezifische Substrate für CYP1A2,
- Debrisoquin, Spartein oder Dextromethorphan für CYP2D6,
- Mephenytoin für CYP2C19 und
- Midazolam oder Erythromycin für CYP3A4.

Die Substanzen werden in einer Testdosis eingenommen, die in der Regel pharmakologisch nicht wirksam ist, und ihre Konzentrationen und die ihrer Metabolite werden anschließend in Blut oder Urin analysiert. Aus den gemessenen Substanzkonzentrationen lässt sich der phar-

makokinetische Phänotyp ablesen und ein Hinweis auf den Genotyp geben. Nachteil dieses Verfahrens ist seine Störanfälligkeit gegenüber gleichzeitig eingenommenen Medikamenten, die einen falschen Genotyp vortäuschen können (**Phänokopie**). Der Vorteil liegt darin, dass der gegenwärtige metabolische Zustand (**State-Marker**) ermittelt werden kann.

Genotypisierungstests sind unabhängig von der Medikation (**Trait-Marker**). Es gibt eine Reihe etablierter Bestimmungsmethoden, die kommerziell als Tests verfügbar sind und die sich zunehmend in der klinisch-chemischen Diagnostik etablieren (Steimer et al. 2001) (◘ Box). Derzeit ist in erster Linie die Bestimmung des **CYP2D6-Status** klinisch relevant (Grasmäder et al. 2004; de Leon et al. 2006; Kirchheiner et al. 2004; Steimer u. Potter 2002). Zunehmend gewinnt die Genotypisierung bei Pharmakovigilanz-Programmen an Bedeutung (Jaquenoud Sirot et al. 2006). Wenn der CYP2D6-Genotyp ermittelt wird, kann bei Verabreichung von Psychopharmaka, die wie Nortriptylin zu mehr als 30% über CYP2D6 abgebaut werden, durch entsprechende Dosisanpassung das Auftreten von Nebenwirkungen vermindert werden (Meyer 2000; Kirchheiner et al. 2005).

Box

Um potenzielle Therapieversager zu erkennen, ist in erster Linie die Erfassung von UM-Genotypen wichtig. Für Letzteres sind die Techniken allerdings noch verbesserungsbedürftig. Der Nutzen der Genotypisierung als therapiebegleitendes Standardverfahren ist bisher nicht belegt. Dazu bedarf es weiterer Untersuchungen, insbesondere wegen erster Hinweise, die zeigen, dass genotypbasiert die individuell optimale Dosis berechnet werden kann (Kirchheiner et al. 2001). In naher Zukunft wird der Wert der Genotypisierung in erster Linie darin bestehen, Risikopatienten zu identifizieren, bei denen durch das vorgesehene Medikament mit bedeutsamen Nebenwirkungen zu rechnen ist (Jaquenoud Sirot et al. 2006; Kirchheiner et al. 2005).

16.3.5 Exkretion

Die Ausscheidung oder Exkretion umfasst alle Prozesse, durch die Fremdstoffe und ihre Metabolite nach außen befördert werden. Ausscheidungsorgane sind die Niere, die Leber im Verbund mit der Galle, die Lunge, die Haut und der Speichel. Für mehr als 90% der Psychopharmaka stellt die Niere das Hauptexkretionsorgan dar. Eine Ausnahme bildet Citalopram, das zu 15% über die Niere und zu 85% über die Galle ausgeschieden wird. An der **renalen und biliären Exkretion** sind in der Regel Transportproteine beteiligt, über die die Psychopharmaka bzw. ihre Metabolite unter Energieverbrauch entsorgt werden. In der Leber werden MDR-Proteine exprimiert, über die Fremdstoffe in die Gallengänge austransportiert werden können. In den Nieren werden organische Anionen- und Kationentransporter sowie verschiedene MDR-Proteine einschließlich Pgp exprimiert. Psychopharmaka, die mit Glucuronsäure konjugiert sind, werden im proximalen Tubulus unter Energieverbrauch ausgeschleust.

16.4 Arzneimittelwechselwirkungen

Wenn sich die Wirkung eines Medikaments durch die Zugabe eines zweiten Medikaments ändert, liegt eine Wechselwirkung vor. Diese kann pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Natur sein.

16.4.1 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind in allen Phasen möglich, während
- der Resorption,
- der Verteilung,
- der Metabolisierung oder
- der Exkretion.

Die meisten pharmakokinetischen Interaktionen von Psychopharmaka betreffen nach derzeitiger Kenntnis die **Metabolisierung in der Leber** (Leucuta u. Vlase 2006). Diese sind auch am besten messbar. Enzyme der Biotransformation werden gehemmt oder induziert (◘ Abb. 16.10). Dadurch steigen oder fallen die Wirkspiegel des Medikaments ab. Wenn das Medikament einen engen therapeutischen Bereich hat und die Hemm- oder Induktionseffekte ausgeprägt sind, kann es bei therapeutisch üblichen Dosen zu einer Intoxikation oder zum Wirkverlust kommen. Ohne klinische Relevanz sind bei Psychopharmaka Wechselwirkungen durch Verdrängung aus der Plasmabindung (De Vane 2002). Ob P-Glykoprotein-abhängige Wechselwirkungen bei Psychopharmaka von klinischer Bedeutung sind, ist derzeit unklar (Lin 2003; Liu u. Hu 2000; Pal u. Mitra 2006).

16.4.2 Wirkpotenzierung

Eine Wirkpotenzierung durch eine Arzneimittelwechselwirkung kann erwünscht und unerwünscht sein (Jefferson 1998). Erwünscht ist sie, wenn dadurch unzureichendes Therapieansprechen überwunden wird. Dies kann bei einem Patienten der Fall sein, der nicht anspricht, weil er das Medikament sehr rasch abbaut. Durch Hemmung des abbauenden Enzyms kann der Abbau verlangsamt werden. Diese Vorgehensweise, die in der Regel

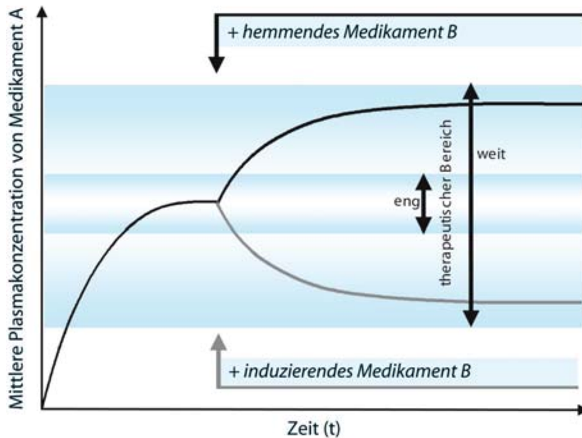


Abb. 16.10. Plasmakonzentrationsverlauf von Medikament A vor und nach Zugabe eines Medikaments B, das den Abbau von A entweder hemmt oder beschleunigt (induziert). Die Plasmakonzentrationen steigen danach an oder fallen ab. Bei enger therapeutischer Breite mit engem therapeutischem Bereich von Medikament A kann es bei Hemmung des Abbaus durch Medikament B zu einer Intoxikation, bei Induktion zum Wirkverlust kommen

nur unter Kontrolle der Plasmaspiegel vertretbar ist (s. unten), sollte allerdings nur gewählt werden, wenn keine andere therapeutische Option verfügbar ist. Eine Wirkpotenzierung kann schwer wiegende Nebenwirkungen auslösen. Eine **Intoxikation durch metabolische Interaktion** kann z. B. unter einer Kombination von Amitriptylin und Fluoxetin auftreten (Preskorn u. Baker 1997). Fluoxetin und sein Metabolit Norfluoxetin sind potente Inhibitoren von CYP2D6, und Amitriptylin ist Substrat von CYP2D6. Die Bioverfügbarkeit von Amitriptylin steigt an, und die Clearance nimmt ab. Die Konzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin können toxische Werte annehmen. Es gibt Berichte über fatale Ausgänge.

16.4.3 Wirkabschwächung

Induktive Effekte kommen durch Medikamente – besonders Wirkstoffe pflanzlichen Ursprungs (Hu et al. 2005), aber auch durch Nahrungsbestandteile oder Rauchen – zu Stande. Stark induzierend ist beispielsweise das Phytopharmakon Johanniskraut (Henderson et al. 2002; Mannel 2004). Der Inhaltsstoff Hyperforin induziert CYP-Enzyme. Von einem herztransplantierten Patienten, der zur Immunsuppression mit Ciclosporin A behandelt wurde, ist berichtet, dass es durch Einnahme eines Johanniskrautpräparats zu einer Induktion von CYP3A4 und einem Abfall der Wirkspiegel von Ciclosporin A kam. Die Gefahr der Transplantatabstoßung bestand (Ruschitzka et al. 2000). Schwierig kann eine Behandlung mit antiviralen Wirkstoffen sein, wenn das Medikament in der ersten Phase hemmend wirkt und sich nach längerer Behandlung ein induktiver Effekt aufbaut.

16.4.4 Kombinationsbehandlungen

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen sind auch in der Psychopharmakotherapie relevant. Es gibt eine Reihe von Psychopharmaka, die Enzyme der Biotransformation hemmen. Von den fünf auf dem Markt befindlichen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) sind drei potente Hemmstoffe von CYP-Enzymen: Fluoxetin und Paroxetin hemmen CYP2D6, Fluvoxamin hemmt CYP1A2 und CYP2C19 (Hemeryck u. Belpaire 2002). Weil es viele Patienten gibt, die auf eine Monotherapie nicht ansprechen, sind Kombinationsbehandlungen in der Praxis der Psychopharmakotherapie nicht zu vermeiden. Nur etwa 16% der Patienten, die wegen ihrer Depression stationär mit einem Antidepressivum behandelt werden, erhalten ein einziges Medikament. Es ist daher wichtig zu wissen, wie man mit Medikamentenkombinationen umgeht. Um bei einer vorgesehenen Medikamentenkombination abzuschätzen, ob mit Wechselwirkungen zu rechnen ist, sind mehrere Faktoren zu beachten (Übersicht).

Wesentliche Faktoren für Wechselwirkungen bei Medikamentenkombinationen

- Metabolisierende Enzyme und deren quantitative Bedeutung für den Abbau
- Substrateigenschaften an den arzneimittelmetabolisierenden Enzymen
- Hemmeigenschaften an den arzneimittelabbauenden Enzymen
- Pharmakologische Eigenschaften der Metabolite
- Substrat- und Hemmeigenschaften der Metabolite
- Therapeutische Breite der Medikamente und ihrer Metabolite
- Individuelle Gegebenheiten des Patienten (z. B. Metabolisierer-Status)

Bei Wechselwirkungen von Psychopharmaka ist auch das Interaktionspotenzial von nichtpsychiatrischen Medikamenten zu beachten, aber auch Wechselwirkungen mit Fremdstoffen, die mit der Nahrung aufgenommen werden, können auf die Pharmakokinetik einwirken. So können Grapefruitsäfte Inhibitoren von CYP3A4 enthalten (Dahan u. Altman 2004). Benzpyrene im Zigarettenrauch oder im Grillfleisch induzieren das Enzym CYP1A2 und beschleunigen damit den Metabolismus entsprechender Psychopharmaka, z. B. von Clozapin oder Olanzapin (Zullino et al. 2002).

16.4.5 Vorhersage von Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind für den verordnenden Arzt kaum überschaubar. Sie unterliegen einer Systematik, die sich an Substrat- und Hemmeigenschaften arzneimittelabbauender Enzyme orientiert und nicht an pharmakologischen Wirkmechanismen.

Heute ist es Standard, Substanzen vor ihrer Anwendung am Patienten bezüglich ihres Potenzials pharmakokinetischer Wechselwirkungen in vitro zu testen (Rodrigues u. Lin 2001). Viele alte Arzneimittel sind jedoch bezüglich ihres Interaktionspotenzials nicht geprüft. Um die Vorhersage von Wechselwirkungen zu erleichtern, sind **Computerprogramme** hilfreich. Über das Internet verfügbar sind z. B. die Programme PsiacOnline (*http://www.psiac.de/*) oder MediQ (*http://www.mediq.ch/*). Hilfreich sind auch **Tabellenwerke**, die Daten über die CYP-Substrat- und Inhibitor-Eigenschaften von vielen Medikamenten enthalten (z. B. Benkert u. Hippius 2007). In der Regel fehlt allerdings den Tabellenwerken eine klinische Bewertung der zu erwartenden Interaktionen. Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen von und mit Psychopharmaka sind auch in diesem Handbuch zu den jeweiligen Psychopharmakagruppen und in ▶ Kap. 59 (Spezielle Arzneimittelinteraktionen) zu finden.

16.5 Therapeutisches Drug Monitoring

Wie in den vorstehenden Abschnitten beschrieben, können Resorption, Metabolisierung, Verteilung oder Exkretion von Psychopharmaka nicht nur zwischen verschiedenen Patienten, sondern auch bei demselben Patienten in Abhängigkeit von Faktoren wie Alter, Lebensgewohnheiten, Erkrankung oder Medikation sehr unterschiedlich sein. Daher ist bei der Einstellung eines Patienten auf ein Psychopharmakon nicht sicher vorhersagbar, ob er wirksame Medikamentenkonzentrationen aufbaut oder nicht. Bei der medikamentösen Behandlung von Patienten mit psychischen Erkrankungen sind deshalb und auch wegen pharmakodynamischer Varianzen Dosiskorrekturen oder Medikamentenwechsel an der Tagesordnung; auch die unsichere Compliance ist ein Problem bei der Pharmakotherapie dieser Patienten.

Diese Varianzen und die pharmakokinetische Variabilität können durch Messung der Medikamentenkonzentrationen in Blutplasma oder -serum kontrolliert und korrigiert werden. **Blutspiegelmessungen**, so genanntes therapeutisches Drug Monitoring (TDM), sind die praktische Anwendung von pharmakokinetischen Kenntnissen für die Therapieoptimierung. Sie sollen die Effizienz und Sicherheit einer Pharmakotherapie steigern (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2005; Ulrich et al. 2000). Die Nützlichkeit von TDM wird am besten am Beispiel Lithium illustriert: Ohne die Kontrolle der Blutspiegel besteht bei einer Unterdosierung – d. h. mit Spiegeln unter 0,5 mmol/l – die Gefahr, dass keine phasenprophylaktische Wirkung erreicht wird. Bei Überschreitung des Blutspiegels von 1,5 mmol/l besteht die Gefahr einer Intoxikation. Ein wichtiges Ziel von TDM ist es daher, Patienten auf **optimale Spiegel** einzustellen, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens zu maximieren und das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen zu minimieren.

16.5.1 Therapeutische Blutspiegel

Die Aufgabe von TDM ist es herauszufinden, ob für die Therapie eines individuellen Patienten eine wahrscheinlich wirksame Dosis gewählt wurde, bei der mit therapeutischem Ansprechen gerechnet werden kann und das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen minimal ist. Dabei sind die angestrebten Blutspiegel (synonym: Plasmaspiegel, Serumspiegel, Plasmakonzentration oder Serumkonzentration) eine wesentliche Orientierungsgröße. Sie basieren auf dem **Konzept des therapeutischen Fensters** (Åsberg et al. 1971; Baldessarini et al. 1988; Kuß et al. 1984). Man geht davon aus, dass es für therapeutische und toxische Wirkungen jeweils eine minimal effektive Konzentration gibt. Der Bereich zwischen beiden Konzentrationen wird als therapeutisches Fenster einer Substanz definiert.

Für viele Psychopharmaka sind Schwellenwerte für subtherapeutische, therapeutische und toxische Blutspiegel nachgewiesen (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2005). Bei Lithium ist der therapeutische Bereich eng und gut evaluiert. TDM ist daher bei Lithium ein Bestandteil des Behandlungsstandards. Auch für trizyklische Antidepressiva, Clozapin, einige typische Antipsychotika, Olanzapin, Valproat und Carbamazepin ist der Zielspiegel gut belegt (◘ Tab. 16.1). Auch für diese Medikamente ist es sinnvoll, TDM für die Therapieoptimierung bei der Ersteinstellung zu nutzen. Bei anderen Psychopharmaka sind therapeutische Bereiche weniger gut bis nicht belegt (Baumann et al. 2004). Wenn dies zutrifft, sollten Konzentrationen angestrebt werden, die im Mittel bei therapeutisch wirksamen Dosen eingestellt werden (so angegeben in ◘ Tab. 16.1).

16.5.2 Indikationen für therapeutisches Drug Monitoring

TDM ist bei Behandlung mit einem Antidepressivum, einem Phasenprophylaktikum, einem Antipsychotikum oder einem Antidementivum immer sinnvoll, wenn damit eine spezifische Frage geklärt werden kann. Typische Indikationen sind in der nachstehenden ◘ Übersicht angegeben.

Typische Indikationen für TDM

- Verdacht auf Nichteinnahme der verordneten Medikamente
- Kein oder ungenügendes Ansprechen bei klinisch üblicher Dosis
- Ausgeprägte Nebenwirkungen bei klinisch üblicher Dosis
- Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen
- Kombinationsbehandlung mit einem Medikament mit bekanntem pharmakokinetischem Interaktionspotenzial
- Rezidiv unter Erhaltungsdosis
- Bekannte pharmakogenetische Besonderheiten
- Kinder und Jugendliche
- Alterspatienten über 60 Jahre
- Forensische Indikationen
- Ersteinstellung
- Verlaufskontrolle
- Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum (und vice versa)

Bei fehlendem Ansprechen oder bei Verdacht auf mangelnde Compliance ist TDM immer indiziert. Indiziert ist es auch bei Patienten mit Leber- oder Nierendysfunktion oder bei älteren Patienten, insbesondere solchen, die mehrere Medikamente zu gleicher Zeit erhalten.

16.5.3 Praktische Durchführung von therapeutischem Drug Monitoring

Wenn für einen Patienten eine Blutspiegelmessung angefordert werden soll, sind eine Reihe von praktischen Aspekten zu bedenken, um ein TDM für die Behandlung optimal nutzen zu können (▣ Übersicht zur praktischen Durchführung). Analysen der Anwendung von TDM haben ergeben, dass die praktische Anwendung oft fehlerhaft ist. Dies gilt in gleicher Weise für Antidepressiva (Mann et al. 2006a; Vuille et al. 1991), Phasenprophylaktika (Mann et al. 2006b) oder Antipsychotika (Zernig et al. 2004). Daher wurden von der TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) Leitlinien veröffentlicht, wie TDM in der Psychiatrie nach derzeitigem Stand des Wissens benutzt werden sollte (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2005).

TDM: praktische Durchführung

- Das Medikament und seine Metabolite werden üblicherweise unter Gleichgewichtsbedingungen (Steady State) gemessen. Diese werden nach einer Behandlungsdauer von etwa fünf Halbwertszeiten der Wirkstoffe erreicht (▣ Abb. 16.3). Für die meisten Psychopharmaka liegen die Halbwertszeiten zwischen 18–36 h (▣ Tab. 16.1).
- Es wird empfohlen, den Talspiegel (*trough-level*) zu messen, d. h., die Blutabnahme ist 12–16 h nach der letzten Medikamenteneinnahme vorzunehmen.
- Die Qualität der Analyse kann durch Komedikationen (und deren Metabolite) beeinträchtigt werden. Analytische Probleme (Interferenzen mit anderen Medikamenten) können durch präzise Angabe der Komedikationen vermieden werden.
- Bietet das Labor auch eine Interpretation der Ergebnisse an, so ist es unumgänglich, dass die Anforderungsformulare (▣ Abb. 16.11) zuverlässig und vollständig ausgefüllt werden.
- Vom Labor vorgegebene technische Voraussetzungen müssen vor einer Blutentnahme zur Spiegelbestimmung beachtet werden (benötigte Menge, Serum oder Plasma, Beschriftung der Proben, Versandbedingungen).
- Das Labor sollte neben der Bestimmung der Muttersubstanz auch diejenige von wichtigen aktiven Metaboliten anbieten (z. B. Clomipramin und Desmethylclomipramin; Fluoxetin und Norfluoxetin, Venlafaxin und *O*-Desmethylvenlafaxin, Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon). Auch die Bestimmung von nichtaktiven Metaboliten kann von Nutzen sein, um die Compliance des Patienten oder seine Fähigkeit, Medikamente zu metabolisieren, abzuschätzen.
- In den Labors werden oft unterschiedliche Analysemethoden angewandt, die sich in ihrer Leistungsfähigkeit unterscheiden können (z. B. Empfindlichkeit, Robustheit bezüglich des Einflusses von Störfaktoren). Dies soll beim Vergleich von Werten, die von unterschiedlichen Labors stammen, berücksichtigt werden.
- Dem Kliniker wird empfohlen, darauf zu achten, in welchen Einheiten (ng/ml, µmol/l, µg/l, nmol/l) das Ergebnis der Analyse mitgeteilt wird, insbesondere, wenn Resultate mit Blutspiegelempfehlungen anderer Labors oder mit Publikationen verglichen werden.
- Es ist von Vorteil, sich für die Bestimmung an ein Labor zu wenden, das gleichzeitig eine klinisch-pharmakologische Beratung anbietet.

Abb. 16.11. Anforderungsschein für eine Blutspiegelbestimmung in der Psychiatrie. Neben Angaben zur Dosierung und Begleitmedikamenten wird eine standardisierte Erfassung von Erkrankung und Therapieeffekten, z. B. nach der CGI- (*Clinical Global Impressions*), und von Nebenwirkungen nach der UKU-Skala (*Utvalg for Kliniske Undersogelser*) empfohlen

Therapeutisches Drug Monitoring
PSYCHOPHARMAKA

Labor (mit Angabe von Tel., Fax, E-Mail)

Einsender (mit Angabe von Tel., Fax, E-Mail)

Name des/r Patienten/in Name ………… Vorname ………… Geburtsdatum ………………

Diagnose(n)……………………………………………………………………………………

Medikamente (alle angeben, mit Dosierung laut Kurvenblatt, inclusive Begleitmedikamente)
………

Dosisänderung des angeforderten Medikamentes innerhalb der letzten 7 Tage

ANFORDERUNG

Blutentnahme mind. 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme, Serum oder Plasma

Phasenprophylaktika	Antidepressiva	Antipsychotika
☐ Lithium (0,5-1,2 mmol/l)	☐ Amitriptylin (80-200 ng/ml)	☐ Haloperidol (5-17 ng/ml)
☐ …………………………	☐ Venlafaxin (200-400 ng/ml)	☐ Risperidon (20-60 ng/ml)
	☐ …………………………	☐ …………………………

Grund der Anforderung
☐ Nichtansprechen/ Compliance-Kontrolle ☐ Umstellung der Medikation ☐ Verlaufskontrolle
☐ Nebenwirkung ☐ Ersteinstellung ☐ anderer Grund ……………………………………

Schweregrad der Erkrankung (nach CGI): ☐ nicht beurteilbar ☐ nicht krank ☐ Grenzfall ☐ leicht krank
☐ mäßig krank ☐ deutlich krank ☐ schwer krank ☐ extrem schwer krank

Therapie-Effekt (nach CGI): ☐ sehr gut ☐ mäßig ☐ gering ☐ keiner od. verschlechtert ☐ nicht beurteilbar

Nebenwirkungen (nach UKU): keine leicht mittel schwer
☐ Schläfrigkeit/Sedierung ☐ Spannung/innere Unruhe ☐ Akkomodationsstörungen
☐ Hauterscheinungen ☐ Speichelfluss (erhöht/verringert) ☐ Polydipsie
☐ motorische Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese/Tremor, Akathisie)
☐ kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
☐ gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)
☐ urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)
☐ andere Nebenwirkung (spezifizieren):
Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: ☐ wahrscheinlich ☐ möglich ☐ unwahrscheinlich

Anforderungsschein

Bei qualifiziertem TDM gehört zu jeder Blutspiegelanforderung ein ausgefüllter Anforderungsschein (Vuille et al. 1991). Der Anforderungsschein sollte neben demographischen Patientendaten Auskunft über Medikation und Begleitmedikation einschließlich ihrer Dosen geben. Der Grund der Anforderung sollte genannt, und klinische Effekte sollten möglichst standardisiert beurteilt und mitgeteilt werden, therapeutische Wirkungen z. B. nach der CGI-Skala (*Clinical Global Impressions*), Nebenwirkungen z. B. nach der UKU-Skala (*Utvalg for Kliniske Undersogelser-Skala*; Lingjærde et al. 1987). Seitens des Labors sollten genaue Anweisungen zur Blutentnahme gegeben werden. Der Anforderungsschein sollte übersichtlich strukturiert sein (Abb. 16.11), damit das vollständige Ausfüllen des Bogens zügig erledigt werden kann.

16

Blutentnahme

TDM-Untersuchungen werden in der Regel im Steady State angefordert. In der Praxis hat sich für Psychopharmaka bewährt, die erste TDM-Untersuchung eine Woche nach Therapiebeginn anzusetzen, wenn sich für die meisten Substanzen ein Steady State eingestellt hat (Tab. 16.1). Da Minimalkonzentrationen gemessen werden, hat es sich bewährt, die Blutentnahmen am Morgen nach der letzten Medikamenteneinnahme vorzunehmen. Gewöhnlich werden 5–10 ml Vollblut entweder ohne Zusätze zur Gewinnung von Serum oder mit EDTA- oder Heparinzusatz für die Herstellung von Plasma entnommen. Das gewonnene Serum oder Plasma kann in der Regel ohne Kühlung in das zuständige Labor verschickt werden, wenn Versand erforderlich ist.

Labormethoden zur quantitativen Bestimmung von Psychopharmaka

Psychopharmaka werden bevorzugt mit den chromatographischen Verfahren Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) oder Gaschromatographie (GC) bestimmt, Lithium durch Flammenphotometrie. Diese Verfahren liefern bei sachgerechter Anwendung richtige und präzise Werte mit ausreichender Sensitivität (Hiemke 2004). Neben den chemischen Methoden existieren auch immunologische Verfahren für trizyklische Antidepressiva (Hackett et al. 1998) und Radiorezeptorassays für Antipsychotika (Rao 1986). Sie sind nur unter Vorbehalt zu empfehlen, insbesondere, wenn Äquivalenzwerte angegeben werden. Im wichtigsten Entscheidungsbereich sollten die Fehler 10% nicht überschreiten. Die jeweils **untere Nachweisgrenze** richtet sich nach den zu erwartenden Blutspiegeln des Pharmakons. Sie sollte für trizyklische Antidepressiva nicht über 20 ng/ml liegen, für hochpotente Antipsychotika wie Haloperidol unter 2 ng/ml. Wenn pharmakologisch aktive Metabolite vorkommen, die zur klinischen Wirkung beitragen, müssen auch diese erfasst werden.

Für Blutspiegelmessungen muss es, wie für jede andere quantitative Messung in einem klinisch-chemischen

Labor, Kontrollmaßnahmen zur Überprüfung der Qualität der Analysen geben (Bundesärztekammer 2001). Für externe **Qualitätskontrollen** sollte das Labor an Ringversuchen teilnehmen, im Fall von Lithium, Carbamazepin und Valproinsäure ist die Teilnahme Pflicht.

Kommentierung des Messwerts

Der Befund sollte dem behandelnden Arzt möglichst innerhalb eines Tages nach Anforderung vorliegen, spätestens jedoch innerhalb von drei Tagen. Befunde, die nach 14 Tagen eintreffen, sind für die Therapie nicht mehr relevant. Die wichtigste Mitteilung an den behandelnden Arzt ist die Angabe des Serum- bzw. Plasmaspiegels des Arzneimittels. Qualifiziertes TDM schließt auch eine pharmakologische Kommentierung der Laborergebnisse und eine Beratung zur weiteren Pharmakotherapie ein. Der Beratende muss über fundierte psychopharmakologische und pharmakokinetische Kenntnisse verfügen. Gute Kenntnisse über Arzneimittelinteraktionen sind ebenfalls zu fordern, weil diese ein häufiges Problem für praktisch tätige Ärzte sind, die das Feld der Interaktionen aus eigener Erfahrung nicht überschauen können.

Zu bewerten ist, ob in Abhängigkeit von der Dosis ein plausibler Blutspiegel eingestellt wurde, ob mit Therapieansprechen gerechnet werden kann oder ob zu niedrig oder zu hoch dosiert wurde. Da dies derzeit von Labor zu Labor unterschiedlich eingeschätzt wird, sollte der behandelnde Arzt nach der Basis für angegebene therapeutische Bereiche fragen, und das Labor sollte diese Daten offenlegen. Wenn pharmakologisch wirksame Metabolite vorkommen, die zur klinischen Wirkung beitragen, sind diese ebenfalls mitzuteilen, z. B. Serumspiegel von Amitriptylin und Nortriptylin bei Gabe von Amitriptylin oder von Fluoxetin und Norfluoxetin bei Gabe von Fluoxetin. Eine zwischen Muttersubstanz und Metabolit differenzierende Beurteilung der Ergebnisse ist sinnvoll, wenn sich Muttersubstanz und Metabolit pharmakologisch unterscheiden. Clomipramin ist beispielsweise ein bevorzugter Serotoninwiederaufnahmehemmer, während sein Metabolit Desmethylclomipramin bevorzugt die Noradrenalinaufnahme hemmt.

Von qualifiziertem TDM sind konkrete Hinweise für eine Therapieoptimierung zu fordern, vorausgesetzt, die hierfür notwendigen Angaben sind im Anforderungsschein mitgeteilt worden. Für eine optimale Beratung und den Erfolg von TDM ist die Kommunikation zwischen Arzt und Labor wesentlich.

Mit TDM kann eine **Dosiskorrektur** nach dem Blutspiegel vorgenommen werden (Ulrich et al. 2000). Unter der Annahme einer linearen Kinetik kann aus dem Zielspiegel (C_{neu}), dem gemessenen Spiegel (C_{alt}) und der alten Dosis (D_{alt}) die neue Dosis (D_{neu}) berechnet werden:

$$D_{neu} = C_{neu}/C_{alt} \times D_{alt}$$

Therapieoptimierung

Das Ergebnis einer Blutspiegelmessung muss im Kontext mit dem klinischen Bild und der Dauer der Behandlung für die Therapieoptimierung verwendet werden (Abb. 16.12). Ob einer mit dem Laborbefund ausgesprochenen Empfehlung gefolgt wird, entscheidet der behandelnde Arzt, der den Patienten und dessen Vorgeschichte am besten kennt. Wenn von einer Empfehlung, die mit dem Plasmaspiegel übermittelt wurde, abgewichen wird, dann sollte allerdings der Grund dafür dokumentiert werden. Für die Therapieoptimierung ist es hilfreich, auch die klinische Besserung, etwa mit der einfach und rasch anzuwendenden CGI-Skala, Nebenwirkungen und die Dauer der Behandlung strukturiert zu erfassen.

16.5.4 TDM bei verschiedenen Psychopharmakagruppen

Phasenprophylaktika

Für die Behandlung affektiver Psychosen und manischer Syndrome mit phasenhaftem Verlauf der Erkrankung werden so genannte Phasenprophylaktika oder *mood stabilizer* eingesetzt. Klassische Referenzsubstanz und Phasenprophylaktikum der ersten Wahl ist **Lithium**. Zusätzlich finden die Antikonvulsiva **Carbamazepin** und **Valproat** und das Antipsychotikum **Olanzapin** Anwendung. Eine TDM-Kontrolle der rezidivprophylaktischen Behandlung ist für Lithium in der stationären und ambulanten Versorgung obligat. Auch die Blutspiegel von Carbamazepin und Valproinsäure werden üblicherweise kontrolliert, wobei die Zielbereiche auf Erfahrungen mit ihrem Einsatz als Antikonvulsiva basieren. Ob dabei Serumspiegel, die für die Vermeidung von Konvulsionen tauglich sind, auch für die Phasenprophylaxe optimal sind, ist bis jetzt

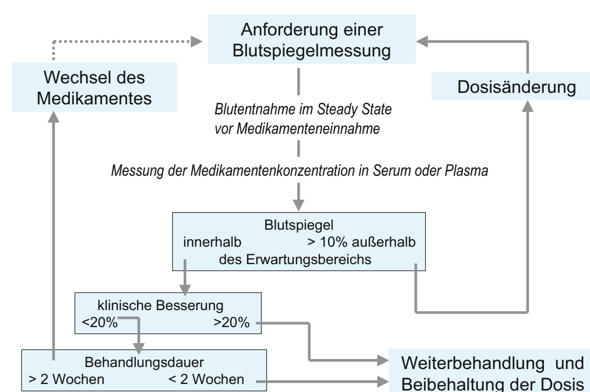


Abb. 16.12. Vorgehensweise beim Einsatz von Blutspiegelmessungen (therapeutisches Drug Monitoring) zur Optimierung der Psychopharmakotherapie. Blutspiegel werden im Steady State gemessen. Eine Änderung der Therapie wird abhängig vom klinischen Bild des Patienten vorgenommen. In die Therapieentscheidung sollten eingehen: das Therapieansprechen, die Dauer der Behandlung, der Blutspiegel und gegebenenfalls auftretende Nebenwirkungen

nicht belegt. Abgesehen von unklaren therapeutischen Blutspiegeln ist eine TDM-Kontrolle von Carbamazepin und Valproinsäure gut zu begründen, um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen und Intoxikationen zu minimieren.

Antidepressiva

TDM wurde ursprünglich für **trizyklische Antidepressiva** eingeführt (Åsberg et al. 1971). Durch TDM können schwer wiegende toxische Effekte wie Delir oder Herzrhythmusstörungen weitgehend vermieden werden (Breyer-Pfaff et al. 2005). Für einige trizyklische Antidepressiva sind obere und untere Serumspiegelgrenzen für optimales Ansprechen belegt, am besten für **Nortriptylin**. Für **selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer** oder andere **neue Antidepressiva** ist TDM als generelle therapiebegleitende Maßnahme zur Vermeidung von Nebenwirkungen wegen der geringen Toxizität der neuen Substanzen nicht zu begründen (Mitchell 2004; Baumann 1996). Es gibt jedoch Hinweise, dass das Therapieansprechen mit TDM rascher ist als ohne TDM, dass Medikamentenwechsel seltener sind und dass die Einsparungen von Arzneimittelkosten größer sind als die Kosten für die Blutspiegelmessungen (Hiemke et al. 2005). Darüber hinaus verhalten sich die neuen Substanzen pharmakokinetisch so wie die alten: Blutspiegel sind aus der Dosis nur grob vorhersagbar. Daher ist aus pharmakokinetischer Sicht eine TDM-Kontrolle für neue Antidepressiva zur Ersteinstellung ebenso sinnvoll wie für alte. Darüber hinaus können für alle Antidepressiva durch TDM Compliance und pharmakokinetische Interaktionen kontrolliert werden.

Antipsychotika

Antipsychotika sind sowohl bezüglich ihrer antipsychotischen Potenz und ihres Nebenwirkungspotenzials als auch bezüglich ihrer chemischen Strukturen eine heterogene Gruppe. Nach derzeitigem Wissen wird für alle Antipsychotika eine antagonisierende Wirkung an Dopaminrezeptoren vom Subtyp D_2 als wesentliches Prinzip für die therapeutische Wirkung und das Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen angesehen. TDM wird für die Optimierung einer Behandlung mit einer Reihe alter Antipsychotika (Van Putten et al. 1991), für **Clozapin, Risperidon** und **Olanzapin**, für die therapeutische Bereiche bekannt sind, und zunehmend auch für neuere Antipsychotika eingesetzt (Hiemke 2004). Die Vermeidung toxischer Effekte ist als Indikation für TDM wenig relevant, da Überdosierungen mit typischen Antipsychotika durch motorische Nebenwirkungen angezeigt werden. TDM soll verhindern, dass die für den Patienten sehr unangenehmen motorischen Störungen auftreten.

Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen

Bei Abhängigkeitserkrankungen werden Arzneimittel zur Substitution, zur symptomatischen und protektiven Behandlung von Entzugssymptomen und neuerdings auch zur Behandlung der psychischen Abhängigkeit eingesetzt. Bislang gibt es nur Erfahrungen mit TDM bei **Methadonbehandlungen**. Derzeit kann wegen fehlender Erfahrungen nicht entschieden werden, ob und in welchem Umfang TDM eine sinnvolle Ergänzung der Entzugsbehandlung mit den genannten Substanzen darstellt.

Andere Psychopharmaka

Die Wirkungen von **Anxiolytika** und **Hypnotika** setzen in der Regel kurze Zeit nach Verabreichung ein. Die klinischen Effekte korrelieren gut mit aktuellen Blutspiegeln. Obwohl der Metabolismus von Benzodiazepinen wie bei anderen Psychopharmaka interindividuell hochvariabel ist, ist TDM von Anxiolytika und Hypnotika nur in besonders gelagerten Fällen sinnvoll, z. B. zur Überwachung einer chronischen Behandlung, beispielsweise zur Unterdrückung von Panikattacken durch **Alprazolam**. Für Hypnotika sollten darüber hinaus nicht die bei TDM sonst üblichen Talspiegel erfasst werden, sondern eher Spitzenspiegel. Wenn z. B. eine Schlafinduktion bei üblicher Dosis ausbleibt, kann überprüft werden, ob Abnormitäten in der Pharmakokinetik vorliegen.

Antidementiva sind Substanzen, die die Hirnleistung verbessern sollen. Eine Behandlung mit Antidementiva durch TDM zu unterstützen, ist derzeit nicht üblich. Für Donepezil kann TDM sinnvoll sein, da therapeutische Blutspiegel nachgewiesen wurden. Darüber hinaus findet man bei Antidementiva die gleichen hochvariablen Blutspiegel wie bei den anderen Psychopharmaka, bei denen TDM etabliert ist, sodass TDM auch aus pharmakokinetischer Sicht indiziert sein kann.

16.5.5 TDM bei spezifischen Indikationen

Arzneimittelinteraktionen

Eine der wichtigsten Indikationen für TDM in der Psychiatrie sind Arzneimittelwechselwirkungen (Raggi et al. 2004; Spina et al. 2003), denn Begleitmedikamente können die Elimination eines anderen Arzneimittels durch Enzyminduktion beschleunigen oder durch Enzymhemmung verzögern (▣ Abb. 16.10). Im ersten Fall kann ein Wirkverlust, im zweiten eine Intoxikation die Folge sein. TDM kann Auskunft über pharmakokinetische Interaktionen geben. Im klinischen Alltag der Psychopharmakotherapie sind Arzneimittelinteraktionen kaum vermeidbar. Insbesondere multimorbide und/oder ältere Patienten, die meist mehrere Medikamente gleichzeitig erhalten, sind davon betroffen. TDM ist im Umgang mit Arzneimit-

16

telinteraktionen bedeutsam, denn es kann helfen, Interaktionen zu erkennen und mit diesen im klinischen Alltag weitgehend ohne Risiko umzugehen.

Eine Interaktion ist klinisch relevant, wenn das betroffene Medikament eine Substanz ist, bei der die Veränderungen der Serumspiegel mit großer Wahrscheinlichkeit Effekte auf das Therapieansprechen haben oder vermehrte Nebenwirkungen auftreten. Weiterhin sind Interaktionen klinisch relevant, wenn sie bei therapeutisch üblichen Dosierungen der wechselwirkenden Medikamente auftreten.

Eine Interaktion muss hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz immer individuell betrachtet werden. Bei einem multimorbiden Patienten mit internistischen Begleiterkrankungen können schon geringe Erhöhungen der Blutspiegel beeinträchtigend sein, während andere Patienten unter einer kritischen Kombination unauffällig bleiben. Mithilfe von TDM ist es möglich, Medikamente zu geben, deren Kombination ohne TDM ein unwägbares Risiko darstellen würde. TDM hilft also, die Therapiemöglichkeiten zu erweitern. Der sinnvolle Einsatz von TDM zur Beherrschung von Arzneimittelinteraktionen setzt allerdings Erfahrung und pharmakokinetisches und pharmakologisches Detailwissen voraus.

Rückfallprophylaxe

Die klinische Besserung, insbesondere die Remission, ist bei psychischen Störungen ein häufiger Grund, das Medikament abzusetzen. Damit steigt das Risiko eines Rückfalls. Durch Messung der Plasmaspiegel kann erkannt werden, wenn ein Medikament nicht mehr eingenommen wird. Wie groß das Risiko ist und dass die Messung von Blutspiegeln nützt, wurde für **Clozapin** (Gaertner et al. 2001) nachgewiesen. Es zeigte sich, dass nach Absinken der Blutspiegel von Clozapin um mehr als 40% vom individuell optimalen Wert das Risiko eines Rückfalls dramatisch anstieg. Daher kann auch die Durchführung von Blutspiegelmessungen zur »Verlaufskontrolle« sinnvoll sein.

Box

Pharmakokinetische Eigenschaften eines Medikaments bestimmen ganz wesentlich darüber, ob und wie das Medikament wirkt. Die Pharmakokinetik kann von Patient zu Patient erheblich variieren. TDM alleine oder in Verbindung mit pharmakogenetischen Tests ist die praktische Anwendung von pharmakokinetischen Kenntnissen für die Behandlung eines individuellen Patienten. Es ist für den behandelnden Arzt häufig ein nützliches Werkzeug für die Optimierung einer psychopharmakologischen Behandlung.

Literatur

Åsberg M, Crönholm B, Sjöqvist F, Tuck D (1971) Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. Br Med J 7: 331–334

Anzenbacher P, Anzenbacherova E (2001) Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. Cell Mol Life Sci 58: 737–747

Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH (1988) Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychosis. Arch Gen Psychiatry 45: 79–91

Baumann P (1996) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet 31: 444–469

Baumann P, Bertschy G (1997) Long-term treatment of depression: is there a use for depot antidepressants? Int Clin Psychopharmacol 12: 77–88

Baumann P, Kosel M, Voirol P (2000) Pharmakogenetische Charakterisierung – Pharmakogenetik in der Psychopharmakologie. In: Gastpar M, Banger M (Hrsg) Laboruntersuchungen in der psychiatrischen Routine. Thieme, Stuttgart, S 134–149

Baumann P, Zullino DF, Eap CB (2002) Enantiomers' potential in psychopharmacology – a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. Eur Neuropsychopharmacol 12: 433–444

Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapautic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 37(6): 243–265

Benet LZ, Hoehner BA (2002) Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Therapeutics 71: 115–121

Benkert O, Hippius H (2007) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Bertilsson L, Aberg-Wistedt A, Gustafsson LL, Nordin C (1985) Extremely rapid hydroxylation of debrisoquine. A case report with implication for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants. Ther Drug Monit 7: 478–480

Breyer-Pfaff U, Gaertner HJ, Baumann P (2005) Antidepressiva – Pharmakologie, Therapeutischer Einsatz und Klinik der Depressionen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

Bundesärztekammer (2001) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Ärztebl 98: A2747–A2759

Dahan A, Altman H (2004) Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability – mechanism, extent and relevance. Eur J Clin Nutr 58: 1–9

Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R (2001) The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Genome Res 11: 1156–1166

de Leon J (2003) Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. Int J Neuropsychopharmacol 6: 57–72

de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ (2005) The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. J Clin Psychiatry 66: 15–27

de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL (2006) Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. Psychosomatics 47: 75–85

De Vane CL (2002) Clinical significance of drug binding, protein binding, and binding displacement drug interactions. Psychopharmacol Bull 36: 5–21

Doan KM, Humphreys JE, Webster LO et al (2002) Passive permeability and P-glycoprotein-mediated efflux differentiate central nervous system (CNS) and non-CNS marketed drugs. J Pharmacol Exp Ther 303:1029–1037

Doran A, Obach RS, Smith BJ et al (2005) The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. Drug Metab Dispos 33: 165–174

Eap CB, Lessard E, Baumann P, Brawand-Amey M, Yessine M A, O'Hara G, Turgeon J (2003) Role of CYP2D6 in the stereoselective disposition of venlafaxine in humans. Pharmacogenetics 13: 39–47

Evans WE, Relling MV (1999) Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 286: 487–491

Fromm MF (2004) Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol Sci 25: 423–429

Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, Dietz K (2001) Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. J Clin Psychopharmacol 21: 305–310

Ghersi-Egea JF, Strazielle N (2001) Brain drug delivery, drug metabolism, and multidrug resistance at the choroid plexus. Microscopy Res Technique 52: 83–88

Graff CL, Pollack GM (2004) Drug transport at the blood-brain barrier and the choroid plexus. Curr Drug Metab 5: 95–108

Grasmäder K, Verwohlt PL, Rietschel M et al (2004) Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. Eur J Clin Pharmacol 60: 329–336

Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U et al (1998) Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. Pharmacogenetics 8: 15–26

Hackett PL, Dusci LJ, Ilett FK (1998) A comparison of high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. Ther Drug Monit 20: 30–34

Harrison T, Goa KL (2004) Long-acting risperidone: A review of its use in schizophrenia. CNS Drugs 18: 113–132

Hemeryck A, Belpaire FM (2002) Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. Curr Drug Metabolism 3: 13–37

Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P (2002) St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. Br J Clin Pharmacol 54: 349–356

Hiemke C (2004) Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Antipsychotika. J Lab Med 28: 326–333

Hiemke C, Härtter S, Weigmann H (2000) Therapeutisches Drug Monitoring (TDM). In: Gastpar M, Banger M (Hrsg) Laboruntersuchungen in der psychiatrischen Routine. Thieme, Stuttgart, S 106–133

Hiemke C, Baumann P, Laux G, Kuss H-J (2005) Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie. Psychopharmakotherapie 12: 166–182

Hu Z, Yang X, Ho PC et al (2005) Herb-drug interactions: a literature review. Drugs. 65: 1239-1282

Ingelman-Sundberg M (2004) Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 369: 89–104

Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CE, Baumann P (2006) Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. Drug Safety 29: 735–768

Jefferson JW (1998) Drug interactions – friend or foe? J Clin Psychiatry 59(Suppl 4): 37–47

Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML et al (2001) CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. Acta Psychiatr Scand 104: 173–192

Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmöller J (2004) Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Mol Psychiatry 9: 442–473

Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmöller J (2005) Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? Nature Rev Drug Discov 4: 639–647

Kivistö KT, Niemi M, Fromm M F (2004) Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. Fundam Clin Pharmacol 18: 621–626

Kuß HJ, Jungkunz G, Holsboer F (1984) Amitriptyline: looking through the therapeutic window. Lancet 25: 464–465

Laux G, Riederer P (1992) Plasmaspiegelbestimmungen von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug Monitoring. Versuch einer Standortbestimmung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

Lee G, Dallas S, Hong M, Bendayan R (2001) Drug transporters in the central nervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations. Pharmacol Rev 53: 569–596

Leucuta SE, Vlase L (2006) Pharmacokinetics and metabolism drug interactions. Curr Clin Pharmacol 1: 5–20

Lin JH (2003) Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. Adv Drug Deliv Rev 55: 53–81

Lingjærde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K (1987) The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr Scand Suppl 334: 1–100

Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL (2001) Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. J Clin Psychopharmacol 21: 500–515

Liu Y, Hu M (2000) P-glycoprotein and bioavailability – implication of polymorphism. Clin Chem Lab Med 38: 877–881

Mann K, Hiemke C, Lotz J, Schmidt LG, Lackner KJ, Bates DW (2006a) Appropriateness of plasma level determinations for lithium and valproate in routine care of psychiatric inpatients with affective disorders. J Clin Psychopharmacol 26: 671–673

Mann K, Hiemke C, Schmidt LG, Bates DW (2006b) Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. Ther Drug Monit 28: 83–88

Mannel M (2004) Drug interactions with St. John's wort: mechanisms and clinical implications. Drug Safety 27: 773–797

Meyer UA (2000) Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 356: 1667–1671

Mitchell PB (2004) Therapeutic drug monitoring of non-tricyclic antidepressant drugs. Clin Chem Lab Med 42: 1212–1218

Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SMG, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW (2004) Comparison of cytochrome P450 (*CYP*) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative splice variants. Pharmacogenetics 14: 1–18

Ninomiya H, Mamiya K, Matsuo S, Ieiri I, Higuchi S, Tashiro N (2000). Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication. Ther Drug Monit 22: 230–232

Pal D, Mitra AK (2006) MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. Life Sci 78: 2131–2145

Preskorn SH, Baker B (1997) Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. JAMA 277: 1682

Quaranta S, Chevalier D, Allorge D et al (2006) Ethnic differences in the distribution of CYP3A5 gene polymorphisms. Xenobiotica 36: 1191–200

Raggi MA, Mandrioli R, Sabbioni C, Pucci V (2004) Atypical antipsychotics: pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. Cur Med Chem 11: 279–296

Rao ML (1986) Modification of the radioreceptor assay technique for estimation of neuroleptic drug levels leads to improved precision and sensitivity. Psychopharmacology 90: 548–553

Rodrigues AD, Lin JH (2001) Screening of drug candidates for their drug-drug interaction potential. Curr Opin Chem Biol 5: 396–401

Ruschitzka F, Meier P J, Turina M, Ly M, Noll G (2000) Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet 355: 548–549

Schinkel AH, Jonker JW (2003) Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. Adv Drug Deliv Rev 55: 3–29

Shams El Houseny M, Arneth B, Hiemke C et al (2006) CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine, J Clin Pharm Ther 31: 493–502

Spina E, Gitto C, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP, Perucca E (1997) Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. Eur J Clin Pharmacol 51: 395–398

Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C (2003) Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. Fundam Clin Pharmacol 17: 517–538

Steimer W, Potter JM (2002) Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. Clin Chim Acta 315: 137–155

Steimer W, Müller B, Leucht S, Kissling W (2001) Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. Clin Chim Acta 308: 33–41

Uhr M, Grauer MT, Holsboer F (2003) Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with abcb1ab (mdr1ab) P-glycoprotein gene disruption. Biol Psychiatry 54: 840–846

Ulrich S, Schrödter I, Partscht G, Baumann P (2000) Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka: Eine allgemeine Einführung. Psychopharmakotherapie 7: 2–14

Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC, Aravagiri M, Chabert N (1991) Neuroleptic plasma levels. Schizophr Bull 17: 197–216

Vuille F, Amey M, Baumann P (1991) Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. Pharmacopsychiatry 24: 190–195

Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeueln NP (1999) Genetic polymorphisms of human *N*-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-*S*-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. Crit Rev Toxicol 29: 59–124

Xie HG, Stein CM, Kim RB, Wilkinson GR, Flockhart DA, Wood AJ (1999) Allelic, genotypic and phenotypic distributions of *S*-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. Pharmacogenetics 9: 539–549

Xie HG, Wood AJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR (2004) Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. Pharmacogenomics 5: 243–272

Xu ZH, Wang W, Zhao XJ et al (1999) Evidence for involvement of polymorphic CYP2C19 and 2C9 in the *N*-demethylation of sertraline in human liver microsomes. Br J Clin Pharmacol 48: 416–423

Zernig G, Lechner T, Kramer-Reinstadler K, Hinterhuber H, Hiemke C, Saria A (2004) What the clinician still has to be reminded of. Ther Drug Monit 26: 582

Zhang Y, Benet L Z (2001) The gut as a barrier to drug absorption – combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. Clin Pharmacokinet 40: 159–168

Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P (2002) Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. Int Clin Psychopharmacol 17: 141–143

17 Magnetresonanzverfahren

Ralf Schlösser und Kathrin Koch

Die Kernspintomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) hat wie kaum eine andere Methodik in den zurückliegenden Jahren die psychiatrische Forschung und Klinik beeinflusst. Aufgrund folgender Vorteile wurde die MRT zur Methode der Wahl bei wissenschaftlichen Untersuchungen struktureller und funktioneller zerebraler Veränderungen von Patienten mit psychischen Erkrankungen:

- breite Verfügbarkeit geeigneter Magnetresonanztomographen,
- nichtinvasiver Charakter der Untersuchungen,
- hohe räumliche Auflösung und
- Möglichkeiten zur exakten Segmentierung von grauer und weißer Substanz

Neben der Gewinnung exakter morphometrischer Informationen konnten mit funktionellen magnetresonanztomographischen und -spektroskopischen Verfahren auch metabolische und hirnfunktionelle Parameter einem In-vivo-Studium zugänglich gemacht werden.

Das physikalische Grundprinzip der Magnetresonanz (MR) ist bereits seit längerer Zeit bekannt (▪ Box).

Box

Grundprinzip der Magnetresonanz

Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen weisen eine Eigenrotation (Spin) auf und erzeugen dadurch ein magnetisches Feld. In einem externen magnetischen Feld richten sich die Kerne mit ihrer Rotationsachse entlang der Achse dieses Feldes aus. Durch einen kurzzeitigen externen elektromagnetischen Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) werden die Kerne zunächst aus ihrer Position ausgelenkt und kehren anschließend wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurück (Relaxation). Dabei entsteht ein detektierbares elektromagnetisches Signal, das von der molekularen Zusammensetzung des umgebenden Gewebes mitbestimmt wird. In den 1970-er Jahren wurden Verfahren entwickelt, bei denen durch die Einführung von zusätzlichen externen Gradienten (d. h. abgestuften Magnetfeldern) eine weitere Frequenz- und Phasenkodierung des Signals und damit seine räumliche Zuordnung und Visualisierung vorgenommen werden konnte. Schnelle Gradientenapplikationen, wie das Echo-Planar-Imaging (EPI), ermöglichen sehr kurze Akquisitionszeiten. Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield erhielten für die zuletzt genannten methodischen Weiterentwicklungen schließlich im Jahr 2003 den Nobelpreis für Medizin, was die besondere Bedeutung dieser Verfahren für medizinische Fragestellungen zusätzlich unterstreicht.

Neben der Auflösung anatomischer Strukturen mit der **MRT** (**strukturelle Magnetresonanztomographie**) existieren derzeit auch MR-Verfahren zur Untersuchung funktioneller Hirnvorgänge (funktionelle Magnetresonanztomographie, **fMRT**) sowie zur Darstellung neurochemisch-metabolischer Prozesse (Magnetresonanzspektroskopie, **MRS**). Als neueres Verfahren etabliert sich das *diffusion tensor imaging* (**DTI**), dessen besondere methodische Stärke in der spezifischen Darstellung langer Faserverbindungen liegt. Eine eher untergeordnete Rolle in der psychiatrischen Forschung spielen Kontrastmitteluntersuchungen des zerebralen Blutflusses (z. B. mit Gadolinium-DTPA) oder Methoden der elektromagnetischen Markierung der Kernspins im arteriellen Blut während der Passage durch das Gehirn (*arterial spin labeling*).

Die methodischen Grundlagen der verschiedenen MR-Verfahren sowie mögliche Einsatzgebiete für klinische und wissenschaftliche Aspekte der Psychopharmakologie werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

17.1 Strukturelle Magnetresonanztomographie

17.1.1 Volumetrische Analysen bei Schizophrenie

Mittels MRT können graue und weiße Substanz segmentiert und hirnregional spezifische volumetrische Analysen durchgeführt werden. Die Verfahren orientieren sich dabei entweder an a priori definierten und durch Tracing-Verfahren zu identifizierenden Hirnregionen oder aber werden voxelbasiert mit entsprechenden statistischen Kartierungsverfahren durchgeführt.

Es liegt mittlerweile eine große Zahl von volumetrischen Studien bei **schizophrenen Patienten** vor, sodass eine angemessene Bewertung nur noch aufgrund metaanalytischer Betrachtungen möglich ist. Wright et al. (2000) haben eine Metaanalyse von 85 MRT-Studien mit insgesamt 1588 Personen durchgeführt. Nach dieser Auswertung waren bei schizophrenen Patienten signifikante Volumenminderungen im frontalen Kortex, im Temporallappen, in der Amygdala, im Hippokampus und im Thalamus sowie signifikante Vergrößerungen des Globus pallidus zu verzeichnen. Das Gesamthirnvolumen bei schizophrenen Patienten war gegenüber Gesunden verkleinert. Die Relation der Größe der Seitenventrikel zum Gesamthirnvolumen fand sich bei schizophrenen Patienten entsprechend vermindert.

17.1.2 Analyse pharmakologischer Effekte

Bei den nachfolgend skizzierten Untersuchungen zum Langzeiteffekt verschiedener psychoaktiver Substanzen ist die Größenordnung der Veränderungen oftmals nur gering; aus diesem Grund werden hohe Anforderungen

an die Sensitivität und Stabilität der Datenakquisition und -auswertung gestellt. Methodische Weiterentwicklungen, wie z. B. die voxelbasierte oder die deformationsbasierte Morphometrie (Gaser et al. 2001), können hier zu einer deutlichen Verbesserung der Analysestrategien führen. Zukünftige Studien mit diesen Verfahren werden die bereits vorliegenden Daten replizieren müssen.

Antipsychotika

Hinsichtlich der pharmakologischen Einflüsse fand sich in initialen Studien chronisch erkrankter, antipsychotisch behandelter, schizophrener Patienten neben **regionalen Volumendefiziten** auch eine **Vergrößerung der Basalganglien**. Neuere Längsschnittuntersuchungen konnten differenzielle Effekte konventioneller und atypischer Antipsychotika auf kortikale und subkortikale Strukturen herausarbeiten. So war eine Volumenzunahme der Basalganglien unter konventionellen Antipsychotika (Gur et al. 1998) im Gegensatz zu einer Volumenabnahme nach Gabe des atypischen Antipsychotikums Clozapin (Chakos et al. 1995) sowie auch von Risperidon (Lang et al. 2001) oder Olanzapin (Corson et al. 1999) zu verzeichnen. Bezüglich der subkortikalen Volumeneffekte von Clozapin wurde jedoch keine Relation zur Behandlungsresponse oder zur Abschwächung von existierenden Spätdyskinesien festgestellt (Scheepers et al. 2001).

Aus den vorliegenden Daten wurde deutlich, dass der Effekt atypischer Medikation weniger als Umkehr der zuvor durch konventionelle Antipsychotika ausgelösten Veränderungen zu verstehen, sondern als ein eigenständiger Effekt zu betrachten ist (Corson et al. 1999). Hinsichtlich der zugrunde liegenden Mechanismen wurde diskutiert, dass die Volumenzunahme in den MRT-Studien durch **Blutflussveränderungen** unter antipsychotischer Therapie und einer damit einhergehenden Veränderung der Gefäßstruktur bedingt sein könnte. Inwieweit darüber hinaus tatsächlich neuroplastische Prozesse beteiligt sind, unterliegt gegenwärtig einer kontroversen Diskussion. Erschwert wird die Bewertung der pharmakologischen Effekte durch oftmals vorliegende Komorbiditäten der untersuchten Patientengruppen. So konnten thalamische Effekte einer komorbid auftretenden Alkoholabhängigkeit bei schizophrenen Patienten durch eine antipsychotische Therapie abgeschwächt werden (Sullivan et al. 2003).

Antidepressiva

Auch für Antidepressiva wurde unter Langzeittherapie eine Auswirkung auf hirnregionale volumetrische Parameter berichtet. Die Länge der unbehandelten depressiven Episoden korrelierte signifikant mit der **hippokampalen Atrophie**, wohingegen sich keine signifikante Beziehung zwischen der Dauer depressiver Episoden unter antidepressiver Therapie und den hippokampalen Veränderungen aufzeigen ließ (Sheline et al. 2003). Dieser Befund könnte als indirekter Hinweis zu werten sein, dass Antidepressiva in neuroprotektivem Sinne den hippokampalen Substanzverlust im Rahmen einer Depression reduzieren.

Auch eine berichtete Zunahme des Gesamtvolumens der grauen Substanz unter Lithiumtherapie wurde neurotrophen bzw. neuroprotektiven Eigenschaften des Lithiums zugeschrieben.

17.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen verdeutlichen das Potenzial der fMRT-Technik, sowohl die akuten als auch die chronischen Effekte psychopharmakologischer Beeinflussung zu analysieren. Die Interaktion von neuropsychologischer Aufgabenstellung und pharmakologischer Einflussgröße bietet komplexe Zusammenhänge, denen nur ein entsprechendes methodisches Inventar gerecht werden kann. Wenn davon ausgegangen wird, dass kognitive und affektive Funktionen durch weit verzweigte Regelsysteme getragen werden, ist bei der Interpretation der dargestellten Effekte immer auch zu beachten, dass es sich einerseits um die lokale Wirkung der pharmakologischen Substanz handeln kann und dass andererseits die gemessenen Aktivierungsveränderungen auch auf primäre Effekte in weiter entfernten, funktionell verbundenen Hirnarealen zurückgeführt werden könnten. Die vorgestellten Modelle zur Untersuchung funktioneller Konnektivität bieten eine Möglichkeit, auch diese Interaktionen adäquat zu beschreiben.

17.2.1 Grundlagen

BOLD-fMRT

Zerebrale, neuronale Aktivierung ist mit einer lokalen Zunahme der Sauerstoffzufuhr assoziiert, die über den eigentlichen metabolischen Bedarf hinausgeht. In der Folge kommt es in den aktivierten Hirnregionen zu einer erhöhten Konzentration von diamagnetischem Oxyhämoglobin und einer Verminderung von paramagnetischem Desoxyhämoglobin. Diese Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse bedingt eine Verringerung der Feldinhomogenitäten zwischen intra- und extravaskulärem Raum und zieht eine MRT-Signalverstärkung mit einer charakteristischen hämodynamischen Antwortkurve nach sich. Dieser Effekt wird auch als **BOLD-Kontrast** bezeichnet (BOLD: *blood oxygen level-dependent*). Die BOLD-fMRT hat sich in den vergangenen Jahren als Methode der Wahl für **kognitive Hirnaktivierungsuntersuchungen** etabliert; daher konzentrieren sich die nachfolgenden Ausführungen zu funktionellen Untersuchungen auf dieses Verfahren.

Ereigniskorrelierte fMRT

Als Grundprinzip der fMRT wird der jeweils relevante Aktivierungszustand des Gehirns (z. B. unter einer spezifischen kognitiven Aufgabenstellung) in Bezug zu einer allgemeinen Ruhebedingung oder einer aktiven Vergleichsbedingung gestellt. Im Rahmen eines sog. Block-Designs wird eine bestimmte Aktivierungsaufgabe oder Referenzbedingung wiederholt während definierter Zeitintervalle präsentiert und eine hämodynamische Antwortkurve modelliert, die sich jeweils über eine zusammengefasste Serie von Einzelereignissen erstreckt. Demgegenüber wird bei der ereigniskorrelierten fMRT (erfMRT) für jedes Einzelereignis der Verlauf einer erwarteten hämodynamischen Antwortkurve modelliert, die als Regressor in die statistische Auswertung einfließt. Auf diese Weise ist z. B. eine Separation zeitlich eng benachbarter sensomotorischer Stimulationen oder **kognitiver Teilprozesse** möglich.

17.2.2 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die erhobenen Datensätze werden vor der statistischen Auswertung einer intensiven Vorverarbeitung unterzogen (Friston et al. 1995). Hierzu gehören Algorithmen zur Bewegungskorrektur und räumlichen Normalisierung in Bezug auf ein anatomisches Referenzsystem, wie z. B. den stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux. Die im Rahmen der gewählten Designs modellierte individuelle Antwortkurve geht als Regressor in die Analyse nach dem allgemeinen linearen Modell ein. Für Einzel- und Gruppenanalysen werden voxelbasierte t-Tests durchgeführt. Aufgrund der Vielzahl an Einzelvergleichen (ein t-Test pro Voxel) wird eine Korrektur für Mehrfachvergleiche durchgeführt (Friston et al. 1995).

Hirnkartierungsansätze (*brain mapping*) wurden zunächst primär unter dem Gesichtspunkt funktioneller Spezialisierung oder auch Segregation der erfassten Hirnregionen verfolgt (Friston et al. 1994). Ein weiteres Prinzip der Neurowissenschaften stellt die Integration von sensomotorischen und kognitiven Prozessen als konzertiertes Zusammenspiel verschiedener funktioneller Zentren in den Vordergrund. Die funktionell spezialisierten Zentren sind in eine Struktur hierarchischer Informationsverarbeitung und komplexer Interaktionen eingebunden.

Die **effektive Konnektivität** innerhalb eines definierten, funktionell-anatomischen Systems kann mit verschiedenen Verfahren untersucht werden. Ein für die fMRT mittlerweile häufiger verwendeter Netzwerkansatz beruht auf der Anwendung von Strukturgleichungsmodellen (*structural equation modeling*, **SEM**).

17.2.3 Erfassung pharmakologischer Effekte mit der funktionellen Magnetresonanztomographie

Bei der Untersuchung pharmakologischer Effekte mit der fMRT wird in der Regel nicht die direkte pharmakologische Beeinflussung des BOLD-Signals erfasst, sondern immer ein Interaktionseffekt von Aktivierungsaufgabe (*task*) und pharmakologischer Einflussgröße. Mit höheren magnetischen Feldstärken wurde im Tierexperiment aber auch ein **direkter BOLD-Effekt** eingehender untersucht. Mit dieser Form des *pharmacological MRI* **(phMRI)** konnte die dopaminerge Modulation von subkortikalen Strukturen näher analysiert werden. So wurde eine Zunahme des BOLD-Signals in den Basalganglien nach Gabe des Dopaminfreisetzers Amphetamin sowie nach Applikation des Dopaminagonisten Apomorphin beschrieben. Diese Befunde weisen auf eine direkte Beeinflussung kortikostrialer Regelsysteme durch dopaminerge Interaktion hin. Gleichzeitig finden sich tierexperimentelle Belege, dass die Gabe des substituierten Benzamids Sulpirid zu einer erhöhten BOLD-Signalintensität im präfrontalen Kortex führt (Preece et al. 2001), was möglicherweise auf eine Verstärkung der präfrontalen dopaminergen Transmission zurückgeführt werden kann.

Die Resultate des phMRI demonstrieren, dass unabhängig von spezifischen Aktivierungsparadigmen direkte pharmakologische Effekte auf die hämodynamische Kopplung von neuronaler Aktivität und Blutfluss oder auch die Sauerstoffextraktion ausgeübt und prinzipiell mit der BOLD-fMRT detektiert werden können. Diese Zusammenhänge sind bei der Interpretation kognitiver Aktivierungsuntersuchungen im Kontext von Provokationstest-Designs zu berücksichtigen. Zusätzlich müssen potenzielle direkte, lokale oder globale vaskuläre Effekte, die nicht in direktem Bezug zur neuronalen Aktivität stehen, sorgsam überwacht werden.

Durch die zunehmende Verfügbarkeit auch höherer Feldstärken (> 3 T) ist eine Ausweitung des phMRI auf Humanuntersuchungen zu erwarten. Gegenwärtig konzentriert sich aber die Mehrzahl der bei Patienten und Probanden durchgeführten Studien auf die pharmakologische Modulation von sensomotorischen, kognitiven oder affektiven Stimulationsparadigmen. Über die Erfassung von Prä-Post-Effekten hinaus wurden für die exakte Analyse akuter pharmakologischer Provokationstests auch differenziertere Modelle vorgeschlagen, die pharmakokinetische Informationen explizit in die statistische Designmatrix mit einbeziehen.

Akute pharmakologische Effekte

Akute pharmakologische Effekte auf das BOLD-Signal sind mit geeigneten **Provokationstest-Designs** erfassbar. Dabei werden entweder Plazebo oder Verum bzw. Kontrollsubstanz appliziert und unter dem Einfluss des Phar-

makons entsprechende fMRT-Aktivierungsaufgaben durchgeführt.

Dopaminerge Provokationstests

Die Gruppe der dopaminergen Substanzen wurde aufgrund ihrer bekannten Effekte auf kognitive und emotionale Prozesse bereits intensiver mit der fMRT untersucht. In Humanexperimenten sind Verbesserungen der **Arbeitsgedächtnisleistung** nach dopaminagonistisch wirkenden pharmakologischen Stimuli bekannt. Insbesondere konnte die Bedeutung von dopaminergen Mechanismen für die Regulation von Arbeitsgedächtnisfunktionen nachgewiesen werden. Neurone des präfrontalen Kortex (PFC) werden während der Arbeitsgedächtnisaufgaben auf einem dauerhaft erhöhten Aktivierungsniveau gehalten, und die elektrische Aktivität des PFC wird dabei vorwiegend durch D_1-Rezeptoren moduliert.

Bei **schizophrenen Patienten** wird ein frontales dopaminerges Defizit als Grundlage von Negativsymptomatik und damit einhergehender kognitiver Beeinträchtigung angenommen. Durch das Studium der dopaminergen Regulation kognitiver Hirnaktivierungen können wichtige Informationen zur Optimierung zukünftiger pharmakotherapeutischer Strategien gewonnen werden.

Bereits unter einfachen **auditorischen und motorischen Aufgabenstellungen** wurde nach Gabe von D-Amphetamin eine erhöhte Anzahl aktivierter Voxel im linken und rechten auditorischen Kortex erkennbar. Offenbar führt die Gabe einer dopaminagonistisch wirkenden Substanz in beiden Aufgabenstellungen zu einer vermehrten Aktivierung der zugrunde liegenden kortikalen Funktionsareale. Während für **Amphetamin** bei der Interpretation derartiger Effekte jedoch spezifische vaskuläre Interaktionen nicht ausgeschlossen werden können, waren für **Methylphenidat** beim Menschen in einer gezielten Studie nur geringe unspezifische kardiale und allgemeine vaskuläre Effekte nachzuweisen (Rao et al. 2000), sodass die hämodynamische Kopplung durch Methylphenidat offenbar direkt nicht beeinflusst wird.

Dieses Ergebnis scheint den tierexperimentellen Daten zu widersprechen, nach denen mit Mikrodialyseverfahren gemessene Konzentrationen von endogenem Dopamin mit der direkten pharmakologischen BOLD-Response korrelierten (Chen et al. 1997). Dieser Unterschied könnte aber der Verwendung wesentlich höherer Dosen von Amphetamin im Tierversuch als bei den kognitiven Studien im Humanexperiment zugeschrieben werden. Methylphenidat erscheint daher gegenüber Amphetamin eine geeignetere Substanz zur dopaminergen Stimulation im Zusammenhang mit kognitiven Paradigmen zu sein, da die BOLD-Signalveränderungen am ehesten spezifisch veränderten neuronalen Aktivierungsprozessen zuzuordnen sind.

Bei den Stimulationsuntersuchungen zu höheren kognitiven Funktionen, z. B. dem **Arbeitsgedächtnis**, ist allerdings zu beachten, dass Leistungsanforderung und Performance möglicherweise in einem komplexen Verhältnis zur BOLD-Response stehen, sodass von einer Aktivierungszunahme nicht zwingend auf eine Verbesserung der Prozessleistung der zugrunde liegenden Hirnstrukturen geschlossen werden kann. Es finden sich Belege, dass das Verhältnis zwischen Arbeitsgedächtnisanforderungen und BOLD-Signal einem umgekehrt U-förmigen Verlauf folgt.

Bei **schizophrenen Patienten** ist diese Kennlinie offenbar nach links verschoben, d. h., der Anstieg der BOLD-Aktivierung erfolgt bereits bei geringerer Leistungsanforderung, aber auch der Abfall infolge von Kapazitätsüberschreitung setzt früher ein als bei gesunden Kontrollen. Diese Verhältnisse bedingen ein mögliches Bild von Hyperaktivierung schizophrener Patienten gegenüber Gesunden bei geringer Anforderung und Hypoaktivierung bei höherer Leistungsanforderung. So verbesserte sich in einer PET-Studie die Performance nach Amphetamin-Provokation in der Gruppe von Probanden, die in der Ausgangsuntersuchung eine geringe Kapazität des Arbeitsgedächtnisses zeigten; bei den Probanden mit hoher Kapazität bei Baseline kam es hingegen zu einer Verschlechterung der Performance (Mattay et al. 2000). Die Daten unterstreichen die Notwendigkeit, kognitive Funktionen immer auch in einem dynamischen Kontext zu erfassen.

Die dynamische dopaminerge Regulation kognitiver Hirnaktivierung steht offenbar auch in Bezug zu **neurogenetischen Parametern**. Die modulatorische Wirkung des funktionellen Polymorphismus (Val(158)-Met) im **Katechol-*O*-methyltransferase-Gen** auf kognitive Hirnaktivierungen wurde bereits nachgewiesen (Egan et al. 2001). Die akute Gabe von Amphetamin verstärkte nun in einer fMRT-Studie die Effizienz der präfrontalen Funktionen während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe vorrangig bei Personen mit einer hohen Enzymaktivität des *val/val*-Genotyps (▫ Abb. 17.1). Es wird angenommen, dass bei dieser Gruppe die Menge an präfrontalem synaptischem Dopamin vermindert ist. Die kortikale Effizienz bei Probanden mit höherer Aktivität des *met/met*-Genotyps wurde bei niedriger Arbeitsgedächtnislast nicht durch die Gabe von Amphetamin beeinflusst. Bei höherer Arbeitsgedächtnislast kam es nach Amphetamin bei dieser Gruppe zu einer Verschlechterung der kortikalen Effizienz, was als ein kombinierter Effekt von Amphetamin und kognitiver Aktivierungsaufgabe auf die präfrontale Dopaminfunktion gewertet wurde (Mattay et al. 2003).

Auch die akute Gabe von **dopaminantagonistischen Substanzen** interagierte mit Hirnaktivierungsmustern. So führte die akute i.v.-Gabe von Haloperidol während eines visuell-akustischen Stimulationsparadigmas zu einer signifikant reduzierten BOLD-Aktivierung im mittleren okzipitalen Gyrus und im Gegenzug zu einer vermehrten Aktivierung im Gyrus lingualis (Brassen et al. 2003).

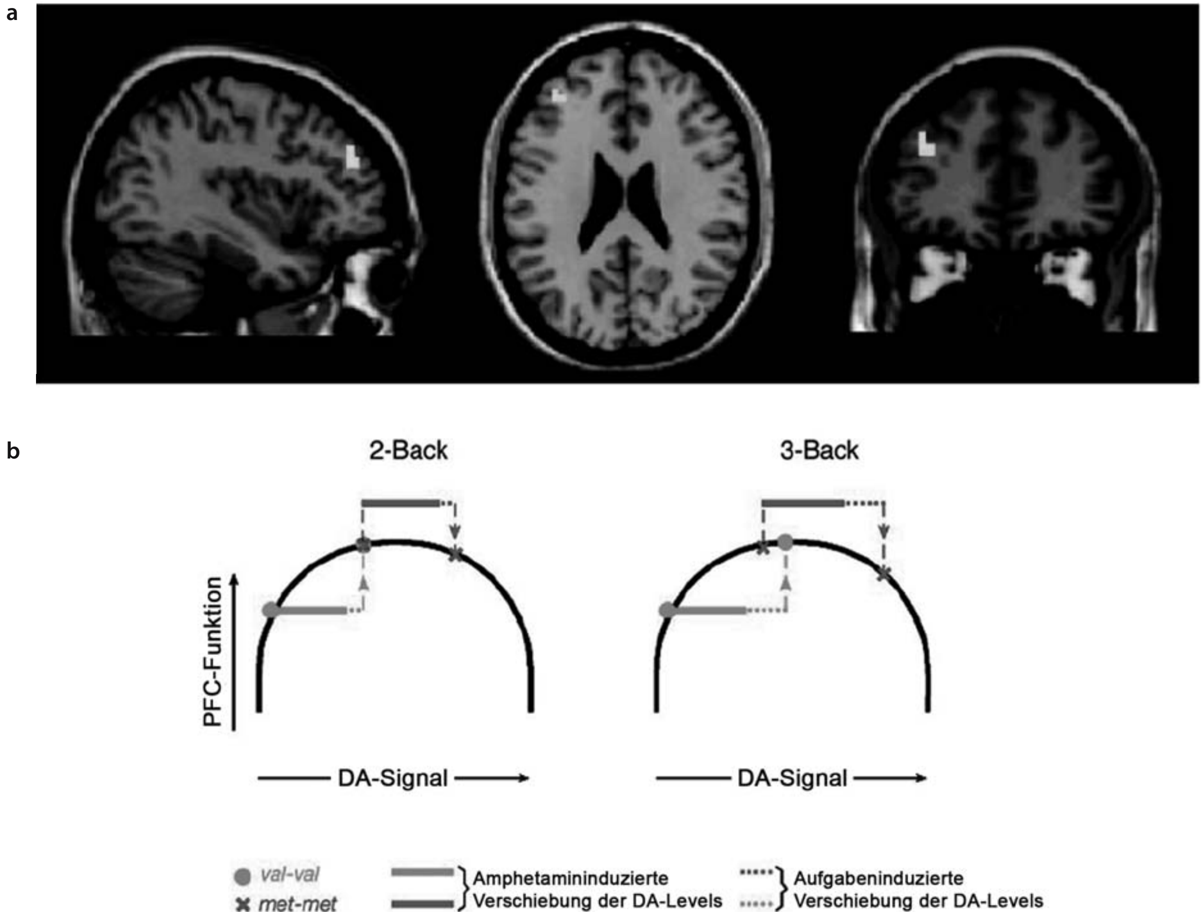


Abb. 17.1. a Sagittale, axiale und koronare Darstellung eines fMRT-Aktivierungsclusters mit einem signifikanten Pharmakon-Genotyp-Interaktionseffekt im linken präfrontalen Kortex. **b** Theoretisches Modell des umgekehrt U-förmigen Modells zur Beziehung zwischen präfrontaler Aktivierung und dopaminergem Tonus (*DA*: Dopamin). Probanden mit *met/met*-Genotyp (*rot*) zeigen nach Amphetamin-Provokation während der 2-Back-Aufgabe nur eine geringe Steigerung des BOLD-Signals. Bei höherer Arbeitsgedächtnislast (3-Back) kam es nach Amphetamin bei dieser Gruppe sogar zu einer Verschlechterung der kortikalen Effizienz, was als ein kombinierter Effekt von Amphetamin und kognitiver Aktivierungsaufgabe auf die präfrontale Dopaminfunktion gewertet wurde. Die *val/val*-Genotypen (*grün*) zeichneten sich hingegen durch eine dopaminerge Unterfunktion aus, die unter allen Anforderungen von einem Amphetamin-Test profitierte und zu einer Signalzunahme führte. (Aus Mattay et al. 2003, © 2003, *National Academy of Sciences*, USA; s. auch Farbtafel am Buchende)

Box

Die skizzierten Provokationsstudien illustrieren sehr eindrucksvoll, wie dopaminerge Stimuli in Kombination mit fMRT-Paradigmen zur detaillierten Analyse dynamischer Eigenschaften des dopaminergen Systems herangezogen werden können.

GABAerge und cholinerge Provokationstests

Aufgrund der besonderen Bedeutung GABAerger und cholinerger Mechanismen für höhere kognitive Funktionen wurden auch dazu verschiedene fMRT-Aktivierungsstudien durchgeführt. Konsistent mit den bekannten kognitiven Effekten dieser Substanzen führten GABAerge wie auch cholinerge Interventionen zu einer Modulation insbesondere von **Kurzzeitgedächtnisfunktionen** und damit assoziierten fMRT-Aktivierungsmustern.

Nach akuter Gabe des zentral wirksamen Cholinergikums **Physostigmin** kam es gegenüber Plazebo während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zu einer Abnahme präfrontaler Aktivierungsstärken bei gleichzeitiger Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit. Dieser Effekt wurde als ein Ausdruck erhöhter Effizienz mit verminderter Leistungsanforderung an frontale Areale interpretiert (Furey et al. 2000). In gegenläufiger Weise beeinträchtigte die Applikation des Anticholinergikums **Scopolamin** den Priming-Effekt in einer Repetitionsaufgabe (Thiel et al. 2001) und führte zu einer verminderten Leistung bei einer Gesichter-Namen-Assoziationsaufgabe (Sperling et al. 2002). Nach akuter Applikation führte der GABA-Benzodiazepinrezeptorantagonist **Flumazenil** im frontalen Kortex und im Hippokampus zu einem Auftreten bzw. einer Verstärkung repetitiver Adaptation im Rahmen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. Diese regionalen Effekte im Sinne einer Zunahme repetitiver Adaptation waren

nach Gabe des GABAergen Agonisten **Lorazepam** nicht zu beobachten, was auf mögliche gegenläufige regulatorische Funktionen der Modulatoren des GABAergen Systems hindeuten könnte (Stephenson et al. 2003).

Box

Die angeführten Resultate der fMRT-Untersuchungen zu GABAergen und cholinergen Provokationstests haben zu einer Erweiterung des Verständnisses der Regulation von Arbeitsgedächtnis- und Exekutivfunktionen geführt und aufgezeigt, dass die komplexen Steuerungsvorgänge offenbar von mehreren interagierenden Neurotransmittersystemen getragen werden.

Chronische pharmakologische Effekte

Neben der Durchführung akuter Provokationstest-Designs bietet sich die fMRT aufgrund ihrer fehlenden Invasivität auch zur Untersuchung chronischer pharmakologischer Beeinflussung der induzierten Hirnaktivierung an. Während bei den akuten Test-Designs durch experimentelles Vorgehen und Auswahl selektiver Substanzen ein gezieltes Ansprechen definierter Neurotransmittersysteme möglich ist, basieren die Studien zu chronischen psychopharmakologischen Einflüssen in der Regel auf der Applikation von Medikamenten mit gemischten Wirkansätzen im Rahmen einer Pharmakotherapie.

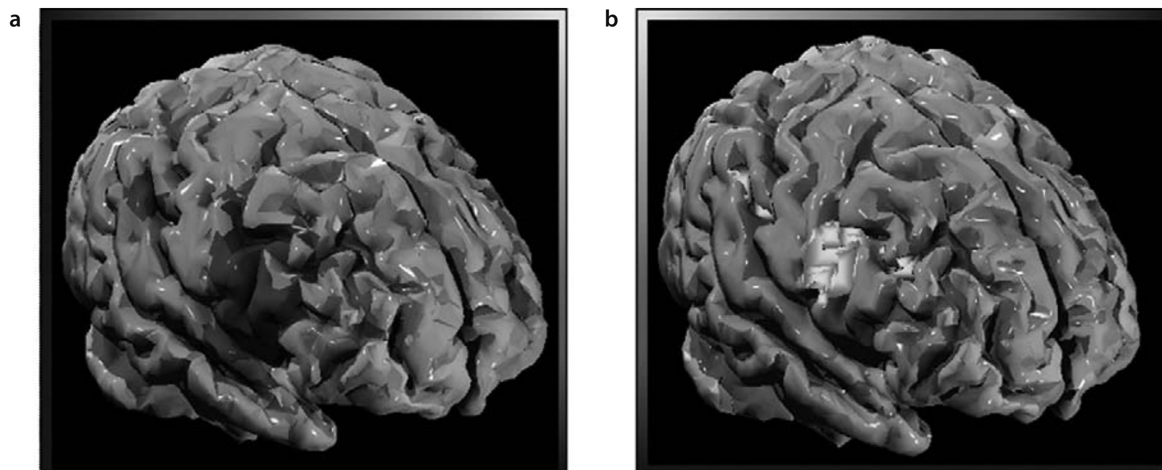
Neben Verlaufsuntersuchungen insbesondere in Hinblick auf kognitive Hirnaktivierungsmuster wurde außerdem der Versuch unternommen, mögliche Prädiktoren für eine Therapieresponse unter der jeweiligen Medikation zu identifizieren.

Antipsychotika

Nach der Einführung neuer, innovativer pharmakologischer Strategien in Form der atypischen Antipsychotika wurde mit der fMRT angestrebt, die sich bereits klinisch manifestierenden, günstigen Effekte dieser atypischen Substanzen auf kognitive Funktionen weiter zu objektivieren.

In der Tat zeigte sich bereits bei einfachen **motorischen Aktivierungen** ein differenzielles Bild konventioneller und atypischer Antipsychotika. Patienten unter atypischen Antipsychotika wiesen eine unter klassischen Substanzen beschriebene Reduktion der BOLD-Response in der SMA (*supplementary motor area*) nicht auf (Braus et al. 1999).

Auch in Bezug auf höhere kognitive Funktionen – wie das **verbale Arbeitsgedächtnis** – führte eine Therapie mit atypischen Substanzen gegenüber den konventionellen Antipsychotika zu einem veränderten Aktivierungsmuster bei schizophrenen Patienten. Honey et al. (1999) untersuchten schizophrene Patienten unter **Haloperidoltherapie** mit einer Arbeitsgedächtnisaufgabe und stellten anschließend eine Hälfte der Gruppe auf das atypische Antipsychotikum **Risperidon** um, während die andere Gruppenhälfte weiterhin unter einer Haloperidoltherapie verblieb. In der Nachfolgeuntersuchung sechs Wochen nach der Umstellung zeigte sich während der Aufgabe bei den Risperidon-Patienten im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung eine vermehrte funktionelle Aktivierung der SMA sowie des rechten präfrontalen und posterioren parietalen Kortex (Honey et al. 1999) (▪ Abb. 17.2). In der Haloperidol-Gruppe lagen keine vergleichbaren signifikanten Veränderungen vor. Dieses Ergebnis wurde als Ausdruck der verbesserten Frontalhirnfunktion unter Risperidon interpretiert.



▪ **Abb. 17.2.** Pharmakologische Modulation präfrontaler Aktivierung unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei schizophrenen Patienten nach Therapie mit Risperidon (Honey et al. 1999). **a** Regionen in *Rot* repräsentieren frontoparietale Aktivierung in Verbindung mit der Arbeitsgedächtnisaufgabe bei allen Untersuchungspersonen (konventionelle und atypische Antipsychotika). **b** Regionen in *Gelb* zeigen die Areale mit verstärkter Aktivierung nach sechswöchiger Therapie mit Risperidon. (Aus Sharma u. Chitnis 2001, © 2001, mit freundlicher Genehmigung von Remedica Publishing, London; s. auch Farbtafel am Buchende)

Die beschriebenen motorischen und kognitiven funktionellen Aktivierungsunterschiede wurden auf das **atypische Rezeptorbindungsprofil** von neueren Antipsychotika mit einer besonderen Betonung der 5-HT_2-Rezeptoraffinität zurückgeführt. Hierbei scheint die bereits in den akuten Provokationsstudien angesprochene Modulation der präfrontalen dopaminergen Aktivität von besonderer Bedeutung zu sein. Allerdings verdeutlicht die o. g. Studie von Honey et al. (1999) zum Effekt atypischer Antipsychotika auch ein grundsätzliches Problem bei der Deutung funktioneller Veränderungen nach pharmakologischer Therapie: Da sich die beiden Behandlungsgruppen in der angeführten Studie nicht hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit unterschieden, bleibt unklar, wie unter diesen Gegebenheiten eine vermehrte Aktivierung während der fMRT-Studie zu interpretieren ist. Vor dem Hintergrund des kortikalen Ineffizienzmodells könnte eine verstärkte Aktivierung bei gleicher Performance auch ein Hinweis auf eine beeinträchtigte und aufgrund dessen kompensatorisch gesteigerte Hirnaktivierung sein. Erst die Untersuchung über einen weiteren Bereich verschiedener Anforderungslevels kann hier näheren Aufschluss erbringen.

Die beschriebenen ausgedehnten Aktivierungsveränderungen unter pharmakologischen Substanzen legen nahe, zum besseren Verständnis pharmakologisch modulierter, funktioneller Integrität gezielt Parameter effektiver Konnektivität zu untersuchen. Zur weiteren Klärung der dopaminergen Regulation wurde die **effektive Konnektivität** in einem kortikostriatothalamischen System nach akuter antagonistischer (Sulpirid) oder agonistischer (Methylphenidat) Beeinflussung der dopaminergen Transmission analysiert. Als ein wesentliches Resultat zeigte sich nach akuter Gabe von 400 mg **Amisulprid** eine erhöhte effektive Konnektivität in den Projektionen vom ventralen Mittelhirn zum Nucleus caudatus. Dieser Befund ist konsistent mit der bekannten Anatomie aufsteigender dopaminerger Bahnen (Honey et al. 2003).

Differenzielle Effekte von Atypika auf die **funktionelle Konnektivität** konnten mit der fMRT bereits für einfache motorische Paradigmen festgestellt werden. Bei Patienten unter **Olanzapintherapie** wurde vorrangig die Interaktion zwischen dem Zerebellum und dem präfrontalen Kortex beeinflusst, die bereits früher als relevantes System in das Konzept der kognitiven Dysmetrie der Schizophrenie integriert wurde. Um dieses kortikal-subkortikal-zerebelläre Netz auch unter der funktionellen Beanspruchung durch höhere kognitive Funktionen eingehender zu analysieren, wurde eine Gruppe von antipsychotisch behandelten schizophrenen Patienten während der Ausführung einer 2-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht. Ein a priori definiertes Pfadmodell umfasste den parietalen Assoziationskortex, den ventrolateralen präfrontalen Kortex und den dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie eine kortikal-zerebelläre Rückkopplungsschleife einschließlich des präfrontalen Kortex, des kontralateralen Zerebellum und des Thalamus (Abb. 17.3).

17

Der direkte Vergleich von Patienten unter konventionellen und atypischen Antipsychotika zeigte eine verstärkte effektive Konnektivität in den interhemisphärischen Verbindungen zwischen den kortikalen Assoziationsarealen bei den Patienten unter atypischen Antipsychotika. Die rechts präfrontalen und links parietofrontalen Pfadkoeffizienten waren jedoch niedriger bei den Patienten unter atypischen Antipsychotika. Offenbar ist der Zusammenhang zwischen der zugrunde liegenden Pathologie, psychopharmakologischer Einflussnahme und Parametern effektiver Konnektivität komplex und involviert sowohl Elemente verminderter als auch erhöhter Konnektivität. Die verbesserte interhemisphärische Konnektivität ist dabei am ehesten den günstigen kognitiven Effekten der modernen atypischen Antipsychotika zuzuordnen (Schlösser et al. 2003).

Antidepressiva

Auch die subchronische Applikation von Antidepressiva kann zu einer fassbaren Veränderung der BOLD-Response unter **motorischen und kognitiven Aufgabenstellungen** führen. Serotonergen Substanzen wurden in den

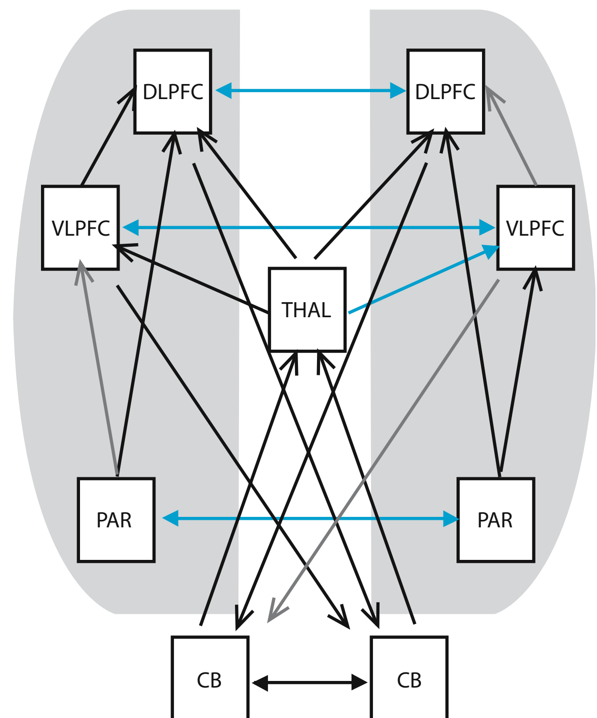


Abb. 17.3. Pfadmodell gestörter kortikal-subkortikal-zerebellärer Interaktionen während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. Patienten unter atypischen Antipsychotika weisen verstärkte interhemisphärische, effektive Konnektivität (*blau*) im Vergleich zu Patienten unter dem konventionellen Antipsychotikum Haloperidol (*grau*) auf. *DLPFC* dorsolateraler präfrontaler Kortex, *VLPFC* ventrolateraler präfrontaler Kortex, *THAL* Thalamus, *PAR* parietaler Assoziationskortex, *CB* Zerebellum. (Mod. nach Schlösser et al. 2003)

bisherigen Untersuchungen teilweise bemerkenswert schnelle und deutliche Effekte zugeschrieben. Nach der akuten Gabe von **Paroxetin** fand sich bei gesunden Probanden bereits fünf Stunden nach Substanzeinnahme eine signifikante Verstärkung der motorisch induzierten Aktivierung in den kontralateral zur sich bewegenden Hand befindlichen sensorischen und motorischen Arealen sowie eine Hypoaktivierung in den Basalganglien und im Zerebellum. Die Autoren (Loubinoux et al. 2002) folgern aus ihren Ergebnissen, dass bereits eine Einmaldosis von Paroxetin zu einer Reorganisation des motorischen Prozessierungsweges führt.

Antidementiva

Die Behandlung mit Cholinesteraseinhibitoren führte in fMRT-Untersuchungen zu einer veränderten kognitiven Hirnaktivierung bei Patienten mit leichtem Morbus Alzheimer. So war nach der Applikation von **Rivastigmin** bereits nach einer Einmalgabe eine erhöhte bilaterale Aktivierung des Gyrus fusiformis zu verzeichnen. Während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe fand sich eine erhöhte Aktivierung des präfrontalen Kortex. Die Ergebnisse sind viel versprechend und stimmen mit den oben dargestellten Resultaten zu akuten cholinomimetischen Provokationstests überein, beruhen aber auf relativ kleinen Fallzahlen und bedürfen einer Replikation (Rombouts et al. 2002).

Andere Substanzen

Auch der Konsum von missbräuchlich verwendeten **psychotropen Substanzen** zieht langfristige Veränderungen von fMRT-Aktivierungsparametern nach sich.

Bei zum Zeitpunkt der Untersuchung abstinenten, vormalig starken Konsumenten von Ecstasy (3,4-Methylendioxymethamphetamin, MDMA) fanden sich während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe verstärkte Aktivierungen im rechten parietalen Kortex. In frontalen und temporalen Arealen war diese Signalantwort hingegen abgeschwächt (Daumann et al. 2003). Diese Veränderungen weisen auf mögliche neuroplastische und chronische neurofunktionelle Veränderungen bei Ecstasy-Konsumenten hin, die selbst nach Abstinenz noch persistieren. Auch bei abstinenten Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit fand sich eine verstärkte frontozerebelläre Aktivierung (Desmond et al. 2003). Offenbar sind hier Merkmale einer neuronalen Ineffizienz zu verzeichnen, die eine mögliche kompensatorische Aktivierung zur Folge haben.

Box

Die dargestellten Untersuchungen (► 17.2.3) verdeutlichen das Potenzial der fMRT-Technik, sowohl die akuten als auch chronischen Effekte psychopharmakologischer Beeinflussung zu analysieren. Die Interaktion von neuropsychologischer Aufgabenstellung und pharmakologischer Einflussgröße bietet komplexe Zusammenhänge, denen nur ein entsprechendes methodisches Inventar gerecht werden kann. Wenn davon ausgegangen wird, dass kognitive und affektive Funktionen durch weit verzweigte Regelsysteme getragen werden, ist bei der Interpretation der dargestellten Effekte immer auch zu beachten, dass es sich einerseits um die lokale Wirkung der pharmakologischen Substanz handeln kann, dass andererseits die gemessenen Aktivierungsveränderungen aber auch auf primäre Effekte in weiter entfernten, funktionell verbundenen Hirnarealen zurückgeführt werden könnten. Die vorgestellten Modelle zur Untersuchung funktioneller Konnektivität bieten eine Möglichkeit, auch diese Interaktionen adäquat zu beschreiben.

17.3 Magnetresonanzspektroskopie

17.3.1 Grundlagen und Anwendungsbereich

Mit der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) eröffnet sich die Möglichkeit, metabolische Vorgänge in vivo zu untersuchen. Neben der Erfassung von Membranbestandteilen und Substraten des Energiestoffwechsels kann auch die Bestimmung von Gewebekonzentrationen pharmakologischer Substanzen für pharmakokinetische Untersuchungen vorgenommen werden.

Die technische Grundlage der MRS entspricht in weiten Teilen der MRT (Box: Prinzip der Magnetresonanzspektroskopie). Die häufigsten Anwendungen der MRS in der psychiatrischen Forschung bestehen in der ^{1}H- und der ^{31}P-Spektroskopie.

Das chemische Spektrum der **^{1}H-Spektroskopie** schließt Konzentrationsgipfel ein von

- *N*-Acetylaspartat (NAA),
- Kreatinin (Cr),
- Phosphokreatinin (PCr),
- Cholin (Cho),
- *myo*-Inositol (mIns),
- Glutamin,
- Glutamat,
- Aspartat,
- γ-Aminobuttersäure (GABA) und
- Laktat.

NAA wird als Marker neuronaler Integrität betrachtet, obwohl die genaue Funktion dieser Substanz bis jetzt noch nicht vollständig geklärt ist. Veränderungen cholinhaltiger Komponenten werden als Hinweis auf eine ge-

Box

Prinzip der Magnetresonanzspektroskopie

Während der Relaxation senden die Atomkerne ein Signal mit ihrer spezifischen Resonanzfrequenz aus, das zur Bildung eines MRT-Signals führt. Diese Resonanzfrequenz wird von geringfügigen, durch die jeweilige Molekülstruktur bedingten Variationen des magnetischen Feldes beeinflusst. Man spricht hier auch von *chemical shift*. Während MRT und fMRT keinen spezifischen Nutzen aus dieser zusätzlichen Frequenzinformation ziehen, löst die MRS die verschiedenen Resonanzfrequenzen in Form eines breiteren Spektrums auf. Die Qualität der Auflösung der verschiedenen Frequenzen wird durch die Größenordnung des angelegten magnetischen Feldes beeinflusst. Im Allgemeinen ist ein sehr homogenes Feld mit einer Stärke von wenigstens 1,5 T notwendig, um eine angemessene Auftrennung der im Frequenzspektrum enthaltenen Moleküle zu erreichen. Höhere Feldstärken führen zu einer deutlichen Verbesserung des Signal-Rausch-Abstands. Zur regionalen Lokalisation des MRS-Signals stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Das sog. *spectroscopic imaging* (MRSI) folgt vergleichbaren Prinzipien wie die MRT und gestattet eine räumliche Zuordnung der spektroskopischen Daten.

störte intrazelluläre Signaltransduktion und veränderte Phospholipidsynthese gewertet.

Die **^{31}P-Spektroskopie** ermöglicht die Messung von zerebralen Membranphospholipiden und energiereichen Phosphaten in vivo. Das Phosphorspektrum umfasst die Konzentrationsgipfel von

- Adenosintriphosphat (ATP, β-ATP und α-ATP),
- Phosphokreatinin (PCr),
- Phosphodiestern (PDE),
- Phosphomonoestern (PME) und
- anorganischem Phosphat (P_i).

Die Peaks von PME und PDE werden als Indikatoren für die Membransynthese betrachtet, und die Abnahme des PME-PDE-Verhältnisses wird als Ausdruck für eine verminderte Rate der Phospholipidsynthese gewertet. Auch Gewebekonzentrationen psychoaktiver Substanzen, die mit der MRS detektierbare Atome wie ^{19}F oder ^{7}Li enthalten, können direkt in vivo bestimmt werden. Da es methodisch schwierig ist, absolute Konzentrationen darzustellen, werden die MRS-Ergebnisse häufig in Form von Quotienten (Verhältnissen), z. B. NAA/Cr, ausgedrückt.

17

17.3.2 Pharmakokinetische Studien

Aufgrund des Potenzials der MRS zur Bestimmung ausgewählter Psychopharmakakonzentrationen in vivo wurde die Methodik zunächst als sehr viel versprechend für pharmakokinetische Untersuchungen angesehen. Nicht zuletzt knüpfte sich die Hoffnung an das Verfahren, direkt ein intrazerebrales Drug Monitoring mit der MRS vornehmen zu können.

^{7}Li-MRS

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lithium wurden sehr intensiv mit der ^{7}Li-MRS untersucht. Lithiumkonzentrationen im Gehirn erwiesen sich als etwa halb so groß wie die entsprechenden Konzentrationen im Serum (Kato et al. 1993), wobei das Gehirn-Serum-Konzentrationsverhältnis während der Therapie eine erhebliche interindividuelle Variabilität aufwies. Zusätzlich ergaben sich Hinweise, dass die Response gegenüber einer Lithiumtherapie bei bipolaren Störungen in engerer Relation zu der Lithiumkonzentration im Gehirn als zu der entsprechenden Konzentration im Serum und auch den verabreichten Lithiumdosen stand (Kato et al. 1994). Auch das Auftreten von Nebenwirkungen, z. B. eines Handtremors, korrelierte mit der Lithiumkonzentration im Gehirn.

Aufgrund dieser Daten und der erheblichen interindividuellen Variabilität wurde vorgeschlagen, ein Nichtansprechen auf Lithium darin begründet zu sehen, dass trotz ausreichender Plasmaspiegel die intrazerebralen Konzentrationen möglicherweise nicht die therapeutisch erforderlichen Werte erreichen. Interindividuelle pharmakokinetische Unterschiede scheinen somit das Bedingungsgefüge für ein unterschiedliches Ansprechen auf eine Lithiumtherapie darzustellen, die erst ab einer minimalen Hirnkonzentration einzusetzen scheint (Kato et al. 1994).

^{19}F-MRS

Eine große Anzahl von Psychopharmaka enthält ein oder mehrere ^{19}F-Atome. Da ^{19}F normalerweise im Körper nicht vorkommt, lassen sich diese Substanzen ebenfalls gut mit der MRS detektieren.

Zu den fluoridierten Substanzen gehören die meisten der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (**SSRI**). Da die Hirnkonzentrationen dieser Substanzen wesentlich niedriger liegen als die von Lithium, erweist sich auch die Darstellung mit der MRS als schwieriger. Trifluoridierte Substanzen wie **Fluoxetin** und **Fluvoxamin** sind dabei aufgrund der größten Signalstärke am häufigsten untersucht worden. In diesen Studien offenbarte sich ebenfalls eine hohe interindividuelle Variabilität, und es gelang nicht, eindeutige Beziehungen der intrazerebralen Konzentrationen dieser Substanzen zur Behandlungsresponse zu etablieren. Hirnkonzentrationen von **Paroxetin** korrelierten jedoch mit den beobachteten Nebenwirkungen.

Auch eine Reihe von **Antipsychotika** enthalten ein bis mehrere Fluoratome, sodass die Konzentrationsbestimmung dieser Substanzen mit der ^{19}F-MRS möglich ist. Die

Befunde zu intrazerebralen Konzentrationen von Antipsychotika sind insgesamt jedoch wenig konsistent, was auf die noch geringeren Plasmaspiegel von Antipsychotika im Vergleich zu Antidepressiva zurückgeführt werden könnte.

Box

Trotz zunächst viel versprechender Ergebnisse hat sich die MRS nicht als ein der Plasmaspiegelbestimmung überlegenes Verfahren etabliert. Dies mag z. T. in der noch geringen Verbreitung der Methodik und insbesondere der geeigneten Auswerteverfahren begründet liegen. Andererseits zeigen intrazerebrale Konzentrationen offensichtlich große interindividuelle Variabilität und auch die Test-Retest-Stabilität ist noch nicht vollständig geklärt. Die zukünftige weitere Verbreitung von MRT-Geräten mit höherer Feldstärke könnte hier zu weiteren Fortschritten führen.

17.3.3 Pharmakodynamische Effekte

Neben intrazerebralen Konzentrationsbestimmungen von Psychopharmaka wurden auch die metabolischen und pharmakodynamischen Effekte einer chronischen Anwendung von Psychopharmaka mittels MRS untersucht. Auf der Basis dieser Studien fanden sich Hinweise für neuroprotektive und neurotoxische Wirkungen verschiedener Psychopharmaka.

Antipsychotika

Eine Veränderung des **Phospholipidmetabolismus** mit verminderter Synthese von Phospholipidmembranbestandteilen und/oder deren vermehrter Abbau werden im Rahmen der Pathophysiologie der **Schizophrenie** diskutiert. Übereinstimmend mit diesen Modellen ließ sich mit der ^{31}P-MRS bei unbehandelten schizophrenen Patienten eine Abnahme der Phosphomonoester (PME) als Vorläufer der Membranphospholipide innerhalb des Frontallappens nachweisen. Gleichzeitig wurde eine Zunahme der Phosphodiester (PDE) als möglicher Ausdruck einer Desintegration von Phospholipidmembranen beschrieben.

Die Untersuchung chronisch medizinierter Patienten offenbarte jedoch ein inkonsistentes Bild: Die meisten Befunde zeigten eine Verminderung der PME und/oder erhöhte PDE im frontalen Kortex. Insgesamt aber findet sich aufgrund der Datenlage kein eindeutiger Befund hinsichtlich des Einflusses einer antipsychotischen Therapie auf die Phosphormetabolite. Sogar eine Abnahme der PDE im DLPFC bei chronisch behandelten Patienten wurde beschrieben (Volz et al. 1998).

In einer Verlaufsuntersuchung zeigte sich bei schizophrenen Patienten in den Temporallappen beidseits vor Therapiebeginn eine erhöhte Konzentration an PDE im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die zwölfwöchige Gabe von **Haloperidol** reduzierte signifikant diese Ausgangswerte. Dabei war die Symptomreduktion in der BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) mit den PDE-Konzentrationen im linken Temporallappen korreliert. Nach diesen Befunden könnte Haloperidol zu einer teilweisen Normalisierung der gestörten Integrität von Membranphospholipiden bei schizophrenen Patienten führen (Fukuzako et al. 1999).

Die Reduktion des neuronalen Markers **NAA**, insbesondere in temporalen und frontalen Arealen, ist ein oftmals replizierter Befund von ^{1}H-MRS-Studien bei Schizophrenie und wurde als Ausdruck gestörter neuronaler Integrität interpretiert. Studien bei Antipsychotika-naiven Patienten zeigten keine vollständige Übereinstimmung und demonstrierten sowohl normale NAA-Konzentrationen wie auch ein vermindertes frontales NAA-Cr-Verhältnis.

Unter **konventionellen Antipsychotika** fand sich in ^{1}H-MRS-Querschnittsuntersuchungen ein bei schizophrenen Patienten gegenüber Gesunden vermindertes NAA im frontalen Kortex (Ende et al. 2000). Eine Zunahme der NAA-Cr-Konzentration wurde innerhalb des DLPFC nach antipsychotischer Therapie im Vergleich zum Status nach Washout (d.h. im psychopharmakologisch unmedizinierten Zustand nach vormaliger Psychopharmakaeinnahme) berichtet (Bertolino et al. 2001).

Der Effekt antipsychotischer Therapie auf die NAA-Konzentration schien dabei in diesen Untersuchungen eine regionale Spezifität für den DLPFC aufzuweisen (Bertolino et al. 2001). Aber auch für das Zingulum konnte gezeigt werden, dass die Zeitdauer einer Therapie mit **atypischen Antipsychotika** signifikant mit höheren NAA-Konzentrationen im vorderen Zingulum verbunden ist (◘ Abb. 17.4) (Braus et al. 2002; Ende et al. 2000).

Unabhängig von der Pharmakotherapie scheint aber die Krankheitsprogression selbst zu einer weiteren Verminderung der NAA-Werte zu führen. Nach einer einjährigen Therapie mit Haloperidol oder Quetiapin erwies sich NAA frontal weiter verringert. Differenzielle pharmakologische Effekte der konventionellen und atypischen antipsychotischen Therapie konnten aufgrund der kleinen Probandenanzahl in dieser Studie nicht abgegrenzt werden (Bustillo et al. 2002).

Neben dem Marker NAA fanden sich auch Hinweise, dass Hirnkonzentrationen von **Glutamat** durch den Wechsel von konventionellen auf atypische Antipsychotika differenziell beeinflusst werden können. In Cingulum fanden sich acht Wochen nach Umstellung von einer Therapie mit konventionellen Antipsychotika auf eine **Olanzapintherapie** signifikant erhöhte Glutamat-Cr-Verhältnisse bei Patienten mit gebesserter Negativsymptomatik. Die Daten legen eine Rolle des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat beim funktionellen Wirkmechanismus von Olanzapin nahe (Goff et al. 2002).

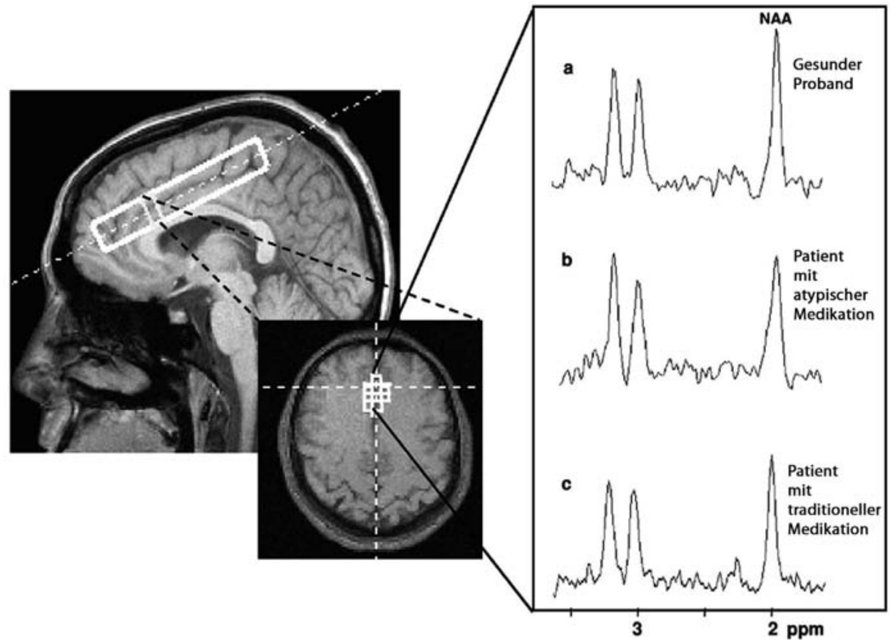


Abb. 17.4. Ergebnisse einer ausgewählten Region im anterioren Gyrus cinguli und Darstellung von MRS-Spektren für repräsentative Voxel (*links*). Drei typische ^{1}H-MRS-Spektren aus dem vorderen Zingulum bei **a** einem gesunden Probanden, **b** einem Patienten mit atypischem Antipsychotikum, **c** einem Patienten mit konventionellem Antipsychotikum (*rechts*). (Aus Braus et al. 2002, © 2002, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier BV und *European College of europsychopharmacology*)

Box

Die vorliegenden MRS-Untersuchungen präsentieren insgesamt folgendes Bild:
- präfrontal reduziertes NAA bei unbehandelten schizophrenen Patienten,
- eine weitere Progression dieser gestörten neuronalen Integrität im Verlauf der Erkrankung sowie
- potenziell günstige Einflüsse von atypischen Antipsychotika.

Verbleibende Inkonsistenzen in der Studienlage können am ehesten methodischen Unterschieden zugeschrieben werden. Hierzu gehören die unterschiedlichen Voxelgrößen mit z. T. sehr heterogenen Gewebezuordnungen oder die Durchführung bzw. Nichtdurchführung einer Volumenkorrektur der Zerebrospinalflüssigkeit. Eine Segmentierung in graue und weiße Substanz wurde zudem in den älteren Studien in der Regel nicht vorgenommen, obwohl gezeigt werden konnte, dass sich die NAA-Unterschiede zwischen chronisch medizinierten schizophrenen Patienten nur in der weißen Substanz aufweisen lassen.

Antidepressiva

Cholin ist eine Vorläufersubstanz der Acetylcholinsynthese. Es wird in Membranphospholipide (Phosphatidylcholin und Sphingomyelin) eingebaut. Da Phosphatidylcholin ein wichtiges Substrat der Second-Messenger-Kaskade darstellt, könnten die mit der MRS gemessenen Konzentrationsänderungen cholinhaltiger Komponenten bei **bipolaren Erkrankungen** auf eine gestörte intrazelluläre Signaltransduktion hinweisen (Moore et al. 2000a). Auch Veränderungen des **Cho-Cr-Verhältnisses** wurden unter antidepressiver Therapie beschrieben und stehen möglicherweise in Bezug zur Behandlungsresponse. So war das Cho-Cr-Verhältnis in den Basalganglien nach achtwöchiger Therapie bei Fluoxetin-Respondern um 20% gegenüber den Ausgangswerten erhöht, während eine Gruppe von Plazebo-Respondern um 12% verminderte Werte zeigte (Sonawalla et al. 1999).

Lithium

Eine signifikante Erhöhung der **NAA-Konzentrationen** in frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Hirnrealen, die nach viermonatiger Lithiumtherapie mit der MRS verzeichnet werden konnte, wurde als Hinweis auf mögliche neurotrophe bzw. neuroprotektive Effekte von Lithium gewertet (Moore et al. 2000b). Dieser Befund weist in die gleiche Richtung wie die ebenfalls unter Lithiumtherapie beobachtete signifikante **Zunahme des Hirnvolumens.** Lithium verändert zudem die Konzentrationen einer Reihe von Membranphospholipiden und scheint die Balance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Aminosäuren im Gehirn zu beeinflussen (Pettegrew et al. 2001).

Auch bezüglich des Lithiums werden regulatorische Effekte in Bereich des Second-Messenger-Systems diskutiert. Lithium hemmt die enzymatische Umwandlung von Inositolmonophosphat (enthalten in der Phosphomonoesterfraktion, PME) zu *myo*-Inositol. Hierdurch verringert sich die Verfügbarkeit von Membranphosphoinositolen für die Second-Messenger-Erzeugung im Phosphatidylinositolzyklus. Diese sog. **Inositol-Depletionshypothese** wurden von MRS-Studien gestützt, die konsistent eine Zunahe von PME nach Lithiumtherapie berichteten (Pettegrew et al. 2001). Möglicherweise wird die Wirkung

des Lithiums entscheidend durch den Aktivierungszustand des Inositolphosphatstoffwechsels bestimmt. So fand sich in einer Interventionsstudie erst nach einer Stimulation des Inositolmonophosphatzyklus durch einen Amphetamin-Provokationstest unter zusätzlicher Applikation von Lithium eine Zunahme des PME-Anteils (Silverstone et al. 1999).

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva entfalten ihre Wirkungen wahrscheinlich teilweise über Effekte im GABA-Neurotransmittersystem. Mittels besonderer Editierungstechniken oder lokalisierter zweidimensionaler Chemical-shift-Imagingmethoden ist die signalschwache GABA-Fraktion im Resonanzspektrum der ^{1}H-MRS auflösbar. Eine signifikante Erhöhung von **intrazerebraler GABA** nach akuter Behandlung mit Vigabatrin und Lamotrigin wurde nachgewiesen; aber auch erhöhte **Glutaminkonzentrationen** konnten unter Valproattherapie demonstriert werden.

Tierexperimentelle Daten mit der MRS legen nahe, dass Valproinsäure offenbar vergleichbare Effekte wie Lithium auf den Inositolphosphatstoffwechsel ausübt. Die bislang für Menschen vorliegenden Ergebnisse sprechen aber gegen vergleichbare neurotrophe Eigenschaften von Lithium und Valproinsäure. Bei behandelten, euthymen, bipolaren Patienten konnte zwar bei Lithium-, jedoch nicht bei Valproatbehandlung eine NAA-Erhöhung festgestellt werden (Silverstone et al. 2003).

Substanzmissbrauch

Die neurotoxischen Effekte von missbräuchlich verwendeten psychoaktiven Substanzen sind auch in der MRS hinsichtlich verschiedener Stoffwechselparameter detektierbar und zeigen teilweise eine Reversibilität nach Absetzen der Substanz. Mit der Dauer der Abstinenz kam es bei alkoholabhängigen Patienten zu einer Zunahme des zunächst niedrigen **NAA** im Zerebellum, jedoch blieb das reduzierte Cholin noch über drei Monate nach Abstinenz hinaus bestehen (Parks et al. 2002). Hier könnte es sich um das Korrelat irreversibler Hirnschädigungen nach längerfristigem Alkoholmissbrauch handeln. Verringerte NAA-Spiegel wurden auch im präfrontalen Kortex nach missbräuchlichem chronischem Konsum von Ecstasy, im Thalamus nach Kokain- und im frontalen Kortex und den Basalganglien nach Methamphetaminkonsum berichtet.

17.4 Ausblick

Welche Perspektiven könnten sich für die MRT-Methode in den nächsten Jahren ergeben? Zu Einen wird das Forschungsgebiet voraussichtlich durch die zunehmende Verfügbarkeit leistungsfähiger MR-Tomographen mit hoher Feldstärke geprägt werden. Hierdurch ergibt sich ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis, von dem primär die spektroskopischen und diffusionsgewichteten, aber auch die funktionellen MR-Verfahren profitieren können. In diesem Zusammenhang wird in Zukunft die Kombination verschiedener MR-Modalitäten, z. B. fMRI und DTI, noch besser möglich sein.

Eine Ausweitung der pharmakologischen Anwendungen von MRT-Verfahren könnte mit verbesserter Signalstärke auch in der erweiterten Darstellung von nachgeschalteten Signaltransduktionskaskaden liegen. Neben den First- und Second-Messenger-Systemen, die bereits jetzt darstellbar sind, existieren erste Ansätze für einen direkten Nachweis von Genexpressionsmustern mithilfe magnetresonanztomographischer Verfahren und geeigneter Biomarker (Smith et al. 2003). Strukturelle, funktionelle und neurochemische Parameter aus MR-Untersuchungen eignen sich zudem als »intermediäre Phänotypen« für entsprechende genetische Assoziationsuntersuchungen, da sie wahrscheinlich eine einfachere genetische Architektur aufweisen als komplexe psychopathologische Merkmale. Auf diesem Gebiet ist daher eine weitere Intensivierung der Studienaktivitäten in der nahen Zukunft zu erwarten.

In der Zusammenschau haben die MR-Verfahren neben den emissionstomographischen Techniken einen festen Stellenwert zur Untersuchung psychopharmakologischer Effekte in vivo erhalten. Auch in dieser Hinsicht bestätigt sich die Rolle der MR-Technologie als „Fenster zum Gehirn".

Literatur

Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, Weinberger DR (2001) The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain *N*-acetyl aspartate measures in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 49: 39–46

Brassen S, Tost H, Hoehn F, Weber-Fahr W, Klein S, Braus DF (2003) Haloperidol challenge in healthy male humans: a functional magnetic resonance imaging study. Neurosci Lett 340: 193–196

Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W et al (1999) Antipsychotic drug effects on motor activation measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients. Schizophr Res 39: 19–29

Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Tost H, Henn FA (2002) Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 12: 145–152

Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM et al (2002) Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. Schizophr Res 58: 313–321

Chakos MH, Lieberman JA, Alvir J, Bilder R, Ashtari M (1995) Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. Lancet 345: 456–457

Chen YC, Galpern WR, Brownell AL et al (1997) Detection of dopaminergic neurotransmitter activity using pharmacologic MRI: correlation with PET, microdialysis, and behavioral data. Magn Reson Med 38: 389–398

Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC (1999) Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. Am J Psychiatry 156: 1200–1204

Daumann J, Fimm B, Willmes K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E (2003) Cerebral activation in abstinent ecstasy (MDMA) users during a working memory task: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. Brain Res Cogn Brain Res 16: 479–487

Desmond JE, Chen SH, DeRosa E, Pryor MR, Pfefferbaum A, Sullivan EV (2003) Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. NeuroImage 19: 1510–1520

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS et al (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 98: 6917–6922

Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA (2000) Effects of age, medication, and illness duration on the *N*-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. Schizophr Res 41: 389–395

Friston KJ, Jezzard P, Turner R (1994) Analysis of functional MRI time series. Human Brain Mapping 1: 153–171

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-B, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Human Brain Mapping 2: 189–280

Fukuzako H, Fukuzako T, Kodama S, Hashiguchi T, Takigawa M, Fujimoto T (1999) Haloperidol improves membrane phospholipid abnormalities in temporal lobes of schizophrenic patients. Neuropsychopharmacology 21: 542–549

Furey ML, Pietrini P, Haxby JV (2000) Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. Science 290: 2315–2319

Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2001) Deformation-based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. NeuroImage 13: 1140–1145

Goff DC, Hennen J, Lyoo IK et al (2002) Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine. Biol Psychiatry 51: 493–497

Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC (1998) Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 155: 1711–1717

Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SC, Sharma T (1999) Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 96: 13432–13437

Honey GD, Suckling J, Zelaya F et al (2003) Dopaminergic drug effects on physiological connectivity in a human cortico-striato-thalamic system. Brain 126: 1767–1781

Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Takahashi S (1993) Brain lithium concentrations measured with lithium-7 magnetic resonance spectroscopy in patients with affective disorders: relationship to erythrocyte and serum concentrations. Biol Psychiatry 33: 147–152

Kato T, Inubushi T, Takahashi S (1994) Relationship of lithium concentrations in the brain measured by lithium-7 magnetic resonance spectroscopy to treatment response in mania. J Clin Psychopharmacol 14: 330–335

Lang DJ, Kopala LC, Vandorpe RA, Rui Q, Smith GN, Goghari VM, Honer WG (2001) An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. Am J Psychiatry 158: 625–631

Loubinoux I, Pariente J, Boulanouar K et al (2002) A single dose of the serotonin neurotransmission agonist paroxetine enhances motor output: double-blind, placebo-controlled, fMRI study in healthy subjects. NeuroImage 15: 26–36

Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A et al (2000) Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. NeuroImage 12: 268–275

Mattay VS, Goldberg TE, Fera F et al (2003) Catechol *O*-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. Proc Natl Acad Sci USA 100: 6186–6191

Moore CM, Breeze JL, Gruber SA et al (2000a) Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. Bipolar Disord 2: 207–216

Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K et al (2000b) Lithium increases *N*-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? Biol Psychiatry 48: 1–8

Parks MH, Dawant BM, Riddle WR et al (2002) Longitudinal brain metabolic characterization of chronic alcoholics with proton magnetic resonance spectroscopy. Alcohol Clin Exp Res 26: 1368–1380

Pettegrew JW, Panchalingam K, McClure RJ, Gershon S, Muenz LR, Levine J (2001) Effects of chronic lithium administration on rat brain phosphatidylinositol cycle constituents, membrane phospholipids and amino acids. Bipolar Disord 3: 189–201

Preece M, Mukherjee B, Huang CL, Hall LD, Leslie RA, James MF (2001) Detection of pharmacologically mediated changes in cerebral activity by functional magnetic resonance imaging: the effects of sulpiride in the brain of the anaesthetised rat. Brain Res 916: 107–114

Rao SM, Salmeron BJ, Durgerian S et al (2000) Effects of methylphenidate on functional MRI blood-oxygen-level- dependent contrast. Am J Psychiatry 157: 1697–1699

Rombouts SA, Barkhof F, Van Meel CS, Scheltens P (2002) Alterations in brain activation during cholinergic enhancement with rivastigmine in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 665–671

Scheepers FE, de Wied CC, Hulshoff Pol HE, van de Flier W, van der Linden JA, Kahn RS (2001) The effect of clozapine on caudate nucleus volume in schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics. Neuropsychopharmacology 24: 47–54

Schlösser R, Gesierich T, Kaufmann B, Vucurevic G, Hunsche S, Gawehn J, Stoeter P (2003) Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. NeuroImage 19: 751–763

Sharma T, Chitnis X (2001) Brain imaging in schizophrenia, insights and applications. Remedica, London, p 51

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. Am J Psychiatry 160: 1516–1518

Silverstone PH, Hanstock CC, Rotzinger S (1999) Lithium does not alter the choline/creatine ratio in the temporal lobe of human volunteers as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. J Psychiatry Neurosci 24: 222–226

Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC (2003) Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical *N*-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. Int Clin Psychopharmacol 18: 73–79

Smith JJ, Sorensen AG, Thrall JH (2003) Biomarkers in imaging: realizing radiology's future. Radiology 227: 633–638

Sonawalla SB, Renshaw PF, Moore CM, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M (1999) Compounds containing cytosolic choline in the basal ganglia: a potential biological marker of true drug response to fluoxetine. Am J Psychiatry 156: 1638–1640

Sperling R, Greve D, Dale A et al (2002) Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment. Proc Natl Acad Sci USA 99: 455–460

Stephenson CM, Suckling J, Dirckx SG et al (2003) GABAergic inhibitory mechanisms for repetition-adaptivity in large-scale brain systems. NeuroImage 19: 1578–1588

Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Serventi KL, Deshmukh A, Pfefferbaum A (2003) Effects of alcohol dependence comorbidity and antipsychotic medication on volumes of the thalamus and pons in schizophrenia. Am J Psychiatry 160: 1110–1116

Thiel CM, Henson RN, Morris JS, Friston KJ, Dolan RJ (2001) Pharmacological modulation of behavioral and neuronal correlates of repetition priming. J Neurosci 21: 6846–6852

Volz HP, Rzanny R, Rossger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H (1998) 31-Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the dorsolateral prefrontal region in schizophrenics – a study including 50 patients and 36 controls. Biol Psychiatry 44: 399–404

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry 157: 16–25

18 Positronen- und Einzelphotonenemissionstomographie

Gerhard Gründer

18.1 Nuklearmedizin und Neurowissenschaften

Die Positronenemissionstomographie (PET) ermöglicht seit etwa 25 Jahren die Untersuchung biochemischer und physiologischer Prozesse im Gehirn des lebenden Menschen. Mit der Einführung der Einzelphotonenemissionstomographie (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) einige Jahre später wurden nuklearmedizinische Tracer-Verfahren wegen des geringeren apparativen und logistischen Aufwands der SPECT einem breiteren Anwenderkreis zugänglich. Bei beiden Verfahren wird ein Pharmakon (Radiopharmakon, Tracer, Radiotracer) mit einem radioaktiven Isotop markiert, um damit Proteine (Rezeptoren, Transporter) bzw. deren Aktivitäten (Enzyme) im lebenden Organismus nichtinvasiv zu quantifizieren.

Der wesentliche Vorteil, der die nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren vor allen anderen modernen Methoden der funktionellen Bildgebung auszeichnet, ist ihre enorme **Sensitivität:** So erlauben PET und SPECT die Quantifizierung von Stoffmengen in einer Konzentration von 10^{-9} M bis 10^{-12} M. Damit sind sie um viele Größenordnungen sensitiver als magnetresonanztomographische Verfahren. So kann Gadolinium mit der Magnetresonanztomographie (MRT) lediglich in einer Konzentration von bis zu 10^{-4} M quantifiziert werden. Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) erlaubt die Bestimmung von γ-Aminobuttersäure (GABA) oder Glutamin sogar nur in Konzentrationen bis zu 10^{-3} M.

Damit bleiben nuklearmedizinische Verfahren auf nicht absehbare Zeit die wichtigsten Werkzeuge für die neurochemische und pharmakologische Forschung am Menschen in vivo. Darüber hinaus bieten sich mit den sich entwickelnden Möglichkeiten der Visualisierung und Quantifizierung von Signaltransduktion und Genexpression faszinierende neue Anwendungsfelder dieser Methoden. Übersichten über die Methoden und einige ihrer Anwendungen sowie umfangreiche Literaturangaben finden sich bei Fumita und Innis (2002) und bei Gründer (2006).

18.2 Physikochemische Grundlagen

PET und SPECT sind bildgebende Verfahren, mit denen die **In-vivo-Verteilung von Substanzen**, die mit Positronen- bzw. Photonenemittern markiert sind, visualisiert und quantifiziert werden können. Vor allem Atome, die in ihrem Kern eine größere Anzahl Protonen als Neutronen enthalten, zerfallen durch Positronenemission (β^+-Zerfall; ◻ Box).

18

Box

Apparative Grundlagen und Detektion

Ein Positron ist ein positiv geladenes Elektron (e^+), das – nachdem es einige wenige Millimeter im Gewebe zurückgelegt hat – mit seinem Antiteilchen, dem Elektron, in einer **Annihilation** genannten Reaktion in zwei Photonen (**γ-Quanten**) zerfällt (sog. Vernichtungsstrahlung). Diese γ-Quanten mit einer Energie von je 511 keV (Kiloelektronenvolt) werden im Winkel von 180° zueinander abgestrahlt und von der PET-Kamera als koinzidente Ereignisse registriert. Der PET-Scanner besteht aus einigen hundert γ-Detektoren (Szintillationszählern), die ringförmig angeordnet sind. Werden zwei Photonen in gegenüberliegenden Detektoren nahezu gleichzeitig – d. h. innerhalb eines Zeitfensters von weniger als 10 Nanosekunden – erfasst, wird die Positron-Elektron-Vernichtung auf einer gedachten Linie zwischen den Detektoren angenommen (*line of response* LOR oder Koinzidenzlinie). Aus einer Vielzahl solcher Ereignisse berechnet der Computer dann ein dreidimensionales Modell der Radioaktivitätsverteilung im Zielorgan. Wenn die Daten über diese **Radioaktivitätsverteilung** dynamisch (d. h. über viele einzelne Zeitintervalle, innerhalb derer die Aktivität aufsummiert wird) akquiriert werden, so ergibt sich ein Bild über die Kinetik des Tracers im zu untersuchenden Organ, z. B. im Gehirn. Die Aktivitätsverteilung kann dann hypothesenfrei (auf der Basis der Analyse einzelner Bildpunkte, sog. parametrische Methoden) analysiert werden, oder der Untersucher definiert ihn interessierende Regionen (*region of interest* ROI) bzw. Volumina (*volume of interest* VOI), in der er die Radioaktivitätsverteilung verfolgt. Moderne Kamerasysteme bedienen sich der Time-of-flight-Technologie (TOF), bei der die Zeitdifferenz (im Bereich von Picosekunden) zwischen dem Auftreffen der beiden Photonen gemessen wird und die dadurch die Lokalisation der Annihilation entlang der Koinzidenzlinie erlaubt.

Anders als bei der PET senden Radioliganden für die SPECT **einzelne Photonen** mit einer Energie von 140 keV aus. Ein zwei- bzw. dreidimensionales Bild kann unter diesen Umständen nur rekonstruiert werden, wenn der Detektor bzw. die Detektoren um das zu untersuchende Objekt kreisen. Die Daten werden in definierten Projektionen akquiriert, in der Regel alle 3–6 Grad. Moderne SPECT-Kameras bestehen aus zwei oder drei rotierenden Detektorsystemen, die eine raschere Datenakquisition erlauben.

18.2.1 Radionuklide für PET und SPECT

Radionuklide, die im Rahmen der PET Verwendung finden, weisen in der Regel eine **kurze Halbwertszeit** ($t_{1/2}$) auf. Bedeutung in den Neurowissenschaften haben vor allem

- Kohlenstoff-11 (^{11}C) mit einer $t_{1/2}$ von 20,4 min,
- Sauerstoff-15 (^{15}O) mit einer $t_{1/2}$von 2,07 min und
- Fluor-18 (^{18}F) mit einer $t_{1/2}$ von 109,7 min.

Diese Isotope eignen sich besonders zum Studium natürlicher Systeme, weil ihre stabilen Analoga Grundbausteine nahezu aller Biomoleküle und vieler Pharmaka sind. Während mit Fluor-18 markierte Radioliganden auch in PET-Zentren, die nicht über ein **Zyklotron** verfügen, appliziert werden können, macht die Verwendung von Tracern, die mit kurzlebigen Isotopen markiert sind, ein Zyklotron am Ort der Applikation notwendig. Ein Zyklotron ist ein Teilchenbeschleuniger, in dem geladene Teilchen durch elektrische Felder auf große Geschwindigkeiten beschleunigt werden. Hierdurch entstehen die Positronen-Emitter als neue Isotope, die anschließend von einem Radiochemiker in das interessierende Zielmolekül eingebaut werden (Abb. 18.1).

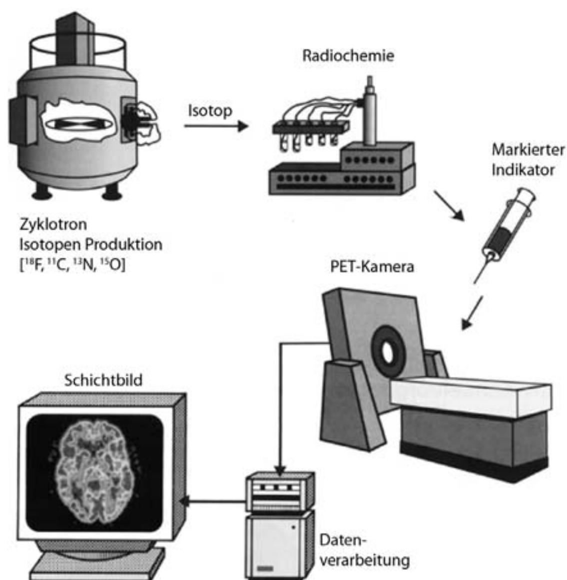


Abb. 18.1. PET-Studien erfordern einen hohen personellen, materiellen und logistischen Aufwand. Zur Produktion der Radioisotope (Positronen-Emitter) ist ein Zyklotron notwendig. Dieses muss im Falle kurzlebiger Isotope (^{11}C, ^{13}N, ^{15}O) direkt am Ort der Applikation lokalisiert sein. Die Markierung des Moleküls, dessen Kinetik im Gehirn des Menschen untersucht werden soll, erfolgt in der Regel durch einen Radiochemiker. Durchführung der PET-Untersuchung und Analyse der gewonnenen Daten sind Aufgaben des Nuklearmediziners in Zusammenarbeit mit dem klinischen Anwender, z. B. einem Neurowissenschaftler. (Mit freundlicher Genehmigung von H. Herzog, Forschungszentrum Jülich)

Demgegenüber ist wegen der langen Halbwertszeit der verwendeten Photonenstrahler (z. B. 13,22 h für Iod-131) für die Anwendung im Rahmen der SPECT ein Teilchenbeschleuniger vor Ort nicht notwendig.

Radioliganden für die SPECT können in vielen Fällen kommerziell erworben werden (z. B. [^{123}I]Iodbenzamid, IBZM), da sie ohne größere Aktivitätsverluste über weite Distanzen transportiert werden können.

18.2.2 Kombinierte Systeme

In den letzten Jahren werden PET-Kameras zunehmend mit Computertomographen in sog. **PET/CT-Systemen** kombiniert. Diese erlauben die unmittelbar aufeinanderfolgende Akquisition von morphologischer und metabolischer Information in der gleichen Apparatur, ohne zwischendurch die Position des Patienten zu wechseln. Neben der anspruchsloseren Logistik bestehen die Vorteile dieser Systeme in der anatomisch exakten Koregistrierung der biochemischen Information. Die Domäne der PET/CT-Systeme liegt eindeutig in der Onkologie.

Kombinierte **PET/MR-Systeme** werden die Neurowissenschaften revolutionieren. Die ersten Prototypen eines PET/MR-Systems wurden 2007 weltweit erstmals in Deutschland installiert. Sie werden nicht nur das Problem der Bewegungsartefakte bzw. -korrektur endgültig lösen, sondern auch die gleichzeitige Durchführung von Aktivierungs- und Rezeptorstudien ermöglichen.

18.3 Grundlagen der Radiochemie

Von grundlegender Bedeutung für die Anwendung von Radioliganden in biologischen Systemen ist das Tracer-Prinzip. Ein **Tracer** ist ein Indikatormolekül, das einer biologischen Substanz in das zu untersuchende System folgt, sie sozusagen aufspürt. Im Idealfall hat das Indikatormolekül die gleichen physikochemischen Eigenschaften wie die zu verfolgende biologische Substanz. Es soll in so geringen Mengen in das System eingebracht werden, dass dessen Eigenschaften durch den Tracer nicht verändert bzw. in dem System keine Veränderungen hervorgerufen werden.

Ein Tracer in dem hier verwendeten Sinne ist nicht zwangsläufig ein Radiopharmakon; die **radioaktive Markierung** bietet sich jedoch an, weil hierdurch das Indikatormolekül bequem und v. a. nichtinvasiv in dem zu untersuchenden System verfolgt werden kann. In vielen Fällen ist das zu untersuchende Molekül selbst der geeignete Tracer, wiederum unter der o. g. Voraussetzung, dass das zu untersuchende System hierdurch nicht verändert wird.

In der Regel ist es für einen Radiochemiker kein Problem, ein den Neurowissenschaftler interessierendes

Biomolekül radioaktiv zu markieren, da praktisch alle natürlich vorkommenden Substanzen Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff oder Sauerstoff enthalten. Positronen-Emitter wie ^{11}C oder ^{18}F werden daher meist entweder als isotopische Variante (^{11}C für ^{12}C) oder als Atomsubstitut (^{18}F für ^{1}H) in das zu verfolgende Molekül eingebaut.

18.3.1 Eigenschaften geeigneter Radioliganden

Damit aus einem derart markierten Molekül jedoch ein für die Anwendung am Menschen geeigneter Radioligand wird, müssen weitere, ganz wesentliche Voraussetzungen erfüllt sein. Die meisten der heute vorwiegend in radiochemischen Labors der Industrie markierten Radiopharmaka erreichen daher niemals die Phase des Humanexperiments. Zu diesen Eigenschaften gehören

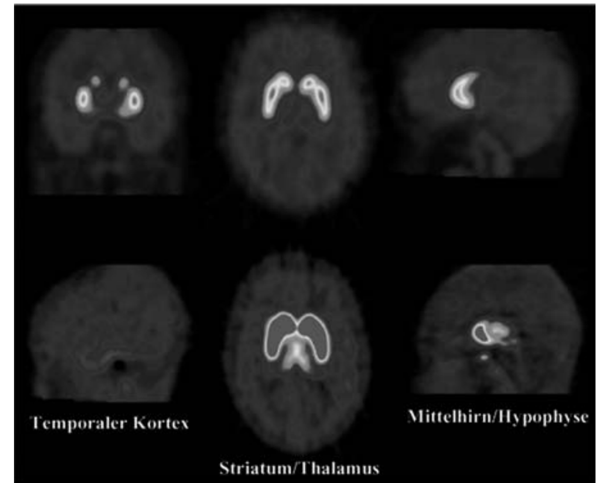
- eine hohe Affinität und Selektivität für das Zielmolekül,
- ein geringes Molekulargewicht (<400–600 Da), damit die Substanz die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, und
- ein Mindestmaß an Lipophilie.

Wird letztere jedoch zu hoch, reichert sich der Radioligand unspezifisch im Hirngewebe an, und das Verhältnis von spezifischer Bindung (an das Zielmolekül) zu unspezifischer Bindung, das möglichst hoch sein sollte, nimmt ab.

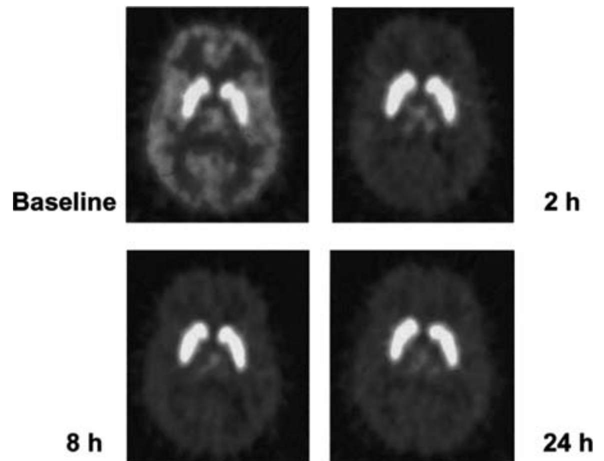
18.3.2 Affinität und Selektivität

Die Bedeutung der Affinität des Radioliganden zeigt exemplarisch ◻ Abb. 18.2. **[^{18}F]Desmethoxyfallyprid** ist ein Radioligand, der selektiv an D_2- und D_3-Dopaminrezeptoren bindet. Die Affinität für diese Rezeptoren liegt im niedrigen nanomolaren Bereich. Obwohl diese Affinität für ein Pharmakon schon recht hoch ist, ist mit diesem Tracer lediglich die Quantifizierung von D_2/D_3-Rezeptoren im Striatum möglich, weil hier die Dichte dieser Rezeptoren sehr hoch ist. Erst die Entwicklung von Liganden mit noch höherer, im picomolaren Bereich liegender Affinität wie **[^{18}F]Fallyprid** erlaubte die Quantifizierung von D_2/D_3-Rezeptoren auch in Hirnregionen mit sehr niedriger D_2/D_3-Rezeptordichte, den sog. extrastriatalen Strukturen. Diese beiden Liganden wurden für die radioaktive Markierung ausgewählt, weil sie sich als Benzamide durch ihre außerordentlich hohe Selektivität für D_2/D_3-Rezeptoren auszeichnen.

Demgegenüber zeigt ◻ Abb. 18.3 typische Schnittbilder einer PET-Untersuchung mit dem nichtselektiven **[^{11}C]*N*-Methylspiperon**. Dieser Radioligand wird heute kaum noch verwendet, weil die Substanz als klassisches Butyrophenonderivat nicht nur an D_2-artige Dopaminrezeptoren bindet, sondern auch 5-HT_2- und α_1-adrenerge Rezeptoren markiert. Dabei repräsentiert die Bindung im Striatum die Bindung an D_2-artige Dopaminrezeptoren,



◻ **Abb. 18.2.** PET-Untersuchungen gesunder menschlicher Probanden mit zwei Liganden für D_2- und D_3-Dopaminrezeptoren unterschiedlicher Affinität. Desmethoxyfallyprid (*obere Reihe*) weist eine K_i von ca. 15 nM auf. Es erlaubt eine reliable Quantifizierung des Zielrezeptors nur im Striatum. Demgegenüber ermöglicht das Analogon Fallyprid (K_i: 38 pM, *untere Reihe*) die Quantifizierung von D_2/D_3-Rezeptoren selbst in Hirnregionen mit sehr niedriger Rezeptordichte, z. B. im temporalen Kortex. (Mod. nach Siessmeier et al. 2005; s. auch Farbtafel am Buchende)



◻ **Abb. 18.3.** PET-Untersuchung mit [^{11}C]*N*-Methylspiperon ([^{11}C]NMSP) an einem gesunden Probanden. [^{11}C]NMSP bindet nichtselektiv sowohl an D_2-artige Dopaminrezeptoren als auch an 5-HT_2-Rezeptoren (und in geringem Umfang auch an α_1-Rezeptoren). Dabei repräsentiert die Bindung im Striatum die Bindung an D_2-artige Rezeptoren, die Bindung im Kortex die Bindung an 5-HT_2-Rezeptoren (und α_1-Rezeptoren) (*oben links*, Baseline). Nach der Baseline-Untersuchung wurde der Proband mit einer Einzeldosis des selektiven 5-HT_2-Antagonisten M100907 behandelt und seriellen PET-Scans nach 2, 8 und 24 h unterzogen. Während der gesamten Dauer bleiben die kortikalen 5-HT_2-Rezeptoren zu mehr als 80% blockiert. (Mod. nach Gründer et al. 1997; s. auch Farbtafel am Buchende)

18

während die Aktivität im Kortex die Bindung an 5-HT_2- und α_1-Rezeptoren anzeigt.

18.3.3 Spezifische Aktivität

Eine wesentliche Grundbedingung für die Einhaltung des Tracer-Prinzips ist, dass der Tracer in **hoher spezifischer Aktivität** produziert und in das System eingebracht wird. Die spezifische Aktivität ist ein Maß für die Menge an Radioaktivität pro damit markierter Masse an Substanz. Ein Radiotracer mit einer hohen spezifischen Aktivität ist – etwa mit einer PET-Kamera – gut detektierbar, ohne in das zu untersuchende System einzugreifen (z. B. eine signifikante Rezeptorbesetzung hervorzurufen, die sekundäre Reaktionen in dem zu untersuchenden System induziert).

Umgekehrt hat eine **zu niedrige spezifische Aktivität** zur Folge, dass signifikante Mengen der Trägersubstanz in das System eingebracht werden, die im ungünstigen Fall pharmakologische Aktivität entfalten. Das ist insbesondere dann problematisch, wenn es sich bei dem Trägermolekül um ein Pharmakon handelt, dessen Wirkungen für den Probanden unerwünscht oder sogar gefährlich sein können. Wird z. B. die spezifische Aktivität des Opiatrezeptoragonisten [^{11}C]Carfentanil zu niedrig, so kann die Substanz pharmakologische Aktivität entfalten, was u. U. atemdepressive Wirkungen bei den untersuchten Probanden zur Folge haben kann. Auch Radioliganden wie [^{11}C]Kokain oder [^{11}C]LSD erfordern dementsprechend hohe spezifische Aktivitäten. Wird die Rezeptorbesetzung durch ein Pharmakon mit einem Radioliganden zu niedriger spezifischer Aktivität untersucht, so besetzt der Ligand den Zielrezeptor – insbesondere in Hirnregionen mit niedriger Rezeptordichte – möglicherweise in einem signifikanten Maße, was das Messergebnis natürlich verfälscht.

Allerdings gibt es durchaus Anwendungen, in denen auch die Untersuchung mit einem Radioliganden niedriger spezifischer Aktivität sinnvoll sein kann, z. B. bei der Bestimmung von Rezeptordichte B_{max} und -affinität K_D. Eine solche absolute Quantifizierung von Rezeptorcharakteristika macht die Durchführung von mindestens zwei PET-Untersuchungen mit **unterschiedlicher spezifischer Aktivität** notwendig.

18.4 Datenanalyse

Die **Analyse der Verteilung eines Radioliganden** im Zielorgan erfolgt in mehreren Schritten:

- Sie beginnt bereits bei der Applikation des Radioliganden an den Probanden, da schon die Art und Weise, wie der Tracer injiziert wird, auf das Messergebnis Einfluss haben kann.

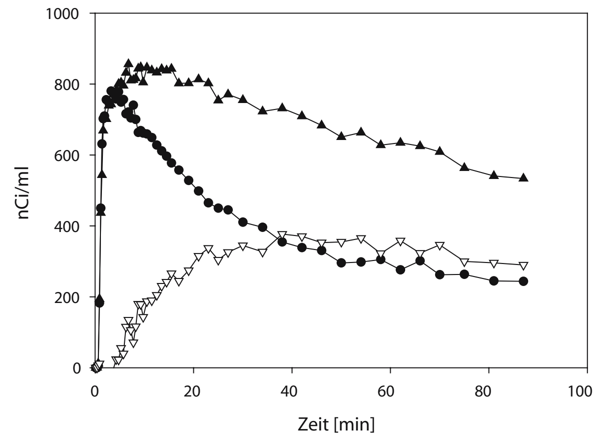


Abb. 18.4. Typische Zeit-Aktivitäts-Kurven für den Radioliganden [^{11}C]*N*-Methylspiperon. Dargestellt ist die dynamische Akquisition der Radioaktivität über eine Dauer von 90 min im Zerebellum (*Kreise*) und im frontalen Kortex (*geschlossene Dreiecke*). Die Aktivität im frontalen Kortex repräsentiert die Bindung an 5-HT_2-Rezeptoren, das Zerebellum gilt als 5-HT_2-rezeptorfreie Referenzregion, die hier gemessene Aktivität repräsentiert daher die »unspezifische Aktivität«. Wird die unspezifische Aktivität von der Gesamtaktivität in einer rezeptorreichen Region subtrahiert, so erhält man die »spezifische«, an den 5-HT_2-Rezeptor gebundene Aktivität (*offene Dreiecke*)

- Im nächsten Schritt wird die Konzentration des Radioliganden (als Radioaktivität) im Gehirn und ggf. auch im Blut bzw. Plasma des Probanden gemessen (Abb. 18.4).
- In einem dritten analytischen Schritt werden die so gemessenen Daten durch ein mathematisches Modell beschrieben, welches das zu untersuchende System möglichst exakt abbildet und Parameter liefert, die zur physiologischen Zielvariablen korrespondieren (Abb. 18.5).

Ein einfacher derartiger Parameter wäre z. B. das Verhältnis zwischen spezifischer und unspezifischer Bindung des Liganden; mit erheblich mehr methodischem Aufwand zu ermittelnde Rezeptorparameter umfassen die Rezeptordichte B_{max} und die Gleichgewichts-Dissoziationskonstante K_D. Ein typisches, relativ einfaches Beispiel, wie aus der dynamischen Akquisition der Radioaktivität in ausgewählten Hirnregionen die spezifische Bindung am Zielrezeptor berechnet werden kann, zeigt Abb. 18.4.

18.4.1 Tracer-Kinetik

Kinetische PET-Studien haben zur Voraussetzung, dass sich das zu untersuchende System im **Steady State** befindet. Ein System befindet sich im Steady State, wenn Substanzkonzentrationen und Transportraten nach außen hin konstant erscheinen, auch wenn sich innerhalb des Systems Transportvorgänge abspielen oder räumliche Konzentrationsdifferenzen herrschen. Nur in einem System

im Steady State lassen sich die Parameter, die das System beschreiben, messen. Für praktische Zwecke kann man von einem Steady State ausgehen, wenn Veränderungen des Systems im Vergleich zu dem zu untersuchenden Prozess relativ klein sind. Wie in ▶ 18.3 bereits dargestellt, ist eine wesentliche Voraussetzung für derartige Untersuchungen, dass die Tracer-Konzentrationen so gering sind, dass sie das System nicht aus dem Gleichgewicht bringen. Ein niedrige Konzentration des Radioliganden bedingt auch, dass die Kinetik des Tracers und der damit zu untersuchende Prozess in einem Verhältnis erster Ordnung zueinander stehen, d. h. Veränderungen des zu untersuchenden Systems haben proportionale Veränderungen des Verhaltens des Liganden zur Folge. Zu hohe Konzentrationen des Tracers führen z. B. möglicherweise zur Sättigung von physiologischen Prozessen (etwa von Transportermolekülen, Enzymen), was wiederum das System aus dem Gleichgewicht bringen würde.

Der **Modus der Tracer-Applikation** an den Probanden hat erhebliche Bedeutung für die Beschreibung seines Verhaltens relativ zu dem zu untersuchenden System. Wird der Tracer als Bolus injiziert, so wird ein Gleichgewicht zwischen System und Tracer nicht erreicht. Die Kinetik des Tracers, wie sie durch die PET-Untersuchung beschrieben wird, beinhaltet damit auch die Antwort des Systems auf den externen Stimulus. Wird demgegenüber der Radioligand mit einer konstanten Rate infundiert, so erreicht die Konzentration des Liganden im System nach einiger Zeit ein Gleichgewicht. Diese Methode hat den Vorteil, dass der zu untersuchende physiologische Parameter direkt zu der Steady-State-Konzentration des Radioliganden in Beziehung gesetzt werden kann.

18.4.2 Kompartmentmodelle zur mathematischen Ableitung physiologischer Parameter

Die Ableitung physiologischer Parameter aus der Kinetik des Tracers nach einer Bolusinjektion erfordert komplexere mathematische Modelle. Diese Modelle beschreiben das System entweder vereinfacht als Nichtkompartmentmodelle oder – komplexer – als Kompartmentmodelle. Die Beschreibung des Systems als **Kompartmentmodell** ist immer dann notwendig, wenn Aussagen über die internen Parameter des Systems gemacht werden sollen. **Nichtkompartmentmodelle** haben demgegenüber den Vorteil, keine Vorannahmen über das interne Verhalten des Systems zu machen. Kompartmentmodelle erfordern auch eine detaillierte Kenntnis über die Physiologie des zu untersuchenden Systems, da das die Kinetik des Tracers repräsentierende Modell diese Physiologie möglichst exakt abbilden soll.

Ein klassisches **Mehrkompartmentmodell** ist in ▣ Abb. 18.5 dargestellt. Dieses Modell wurde entwickelt,

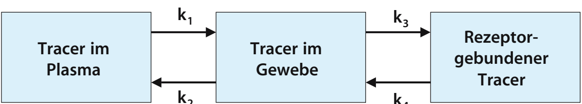


Abb. 18.5. Allgemeines Drei-Kompartment-Modell zur Beschreibung des Verhaltens eines Rezeptorliganden im Untersuchungssystem (▣ Box)

um die Kinetik von Liganden von Neurotransmitterrezeptoren zu beschreiben (▣ Box).

Box

Drei-Kompartment-Modell zur Beschreibung des Verhaltens eines Rezeptorliganden

Das Modell beschreibt die verschiedenen Zustände als Kompartimente, in denen sich der Tracer innerhalb des Systems befinden kann. Die Parameter, die den Austausch des Liganden innerhalb der Kompartimente beschreiben, sind Konstanten. Durch Differenzialgleichungen lässt sich nun die zeitliche Dynamik des Austauschs zwischen den Kompartimenten beschreiben. Die Lösungen der Differenzialgleichungen geben die Konzentrationen des Liganden in den verschiedenen Kompartimenten zu diskreten Zeiten an. In iterativen Fittingverfahren werden schließlich die Modellkonstanten so an die beobachteten Werte adaptiert, dass die Abweichung der vom Modell prädizierten Werte von den beobachteten Daten minimal wird. Das Modell liefert damit Größen der physiologischen Parameter. Allerdings hängt das Ergebnis der Iteration ganz wesentlich von den Vorannahmen, die das Modell macht, ab.

18.5 Anwendungen am Menschen

PET und SPECT haben sich in verschiedenen Domänen der neurowissenschaftlichen Forschung zu etablierten Methoden entwickelt, die in den letzten Jahren zu einem erheblichen Erkenntniszuwachs über die Neurobiologie psychischer Störungen, insbesondere aber auch über die Wirkungsweise psychotroper Substanzen geführt haben. Hier sollen einige der wichtigsten Anwendungen kurz exemplarisch dargestellt werden. Da die wesentlichen Untersuchungsparadigmen beim Studium dopaminerger Systeme entwickelt wurden, steht deren Darstellung hier im Vordergrund.

18.5.1 Quantifizierung von Neurotransmitterrezeptoren, -transportern und -metabolismus

Die ersten Anwendungen der PET am Menschen waren die Quantifizierung des Glucosestoffwechsels mit radio-

aktiv markierter Glucose ([^{18}F]Fluordesoxyglucose, FDG) und die Messung des Dopaminmetabolismus mit radioaktiv markiertem Dopa (6-[^{18}F]Fluor-Dopa, 6-[^{18}F]F-Dopa). Diese Liganden – insbesondere das für die Onkologie bedeutende [^{18}F]FDG – stellen noch heute weltweit die am häufigsten verwendeten PET-Tracer dar.

Glucosemetabolismus

[^{18}F]FDG ist ein Glucoseanalogon, das von Zellen aufgenommen wird, die Glucose verbrauchen. In den Zellen wird es durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert. Da das Sauerstoffatom der Glucose, das für die radioaktive Markierung durch ^{18}F ersetzt wurde, für den weiteren Metabolismus essenziell ist, stoppt die Umsetzung an dieser Stelle. Die meisten Gewebe, mit Ausnahme von Leber und Niere, können die durch die Hexokinase phosphorylierte Glucose nicht mehr dephosphorylieren. Da phosphorylierte Zucker aufgrund ihrer Ladung die Zelle nicht mehr verlassen können, akkumuliert der phosphorylierte Radioligand in allen stoffwechselaktiven Zellen, also v. a. in der Leber, in Tumoren und im Gehirn, und hier insbesondere in den Neuronen der grauen Substanz. Die PET mit [^{18}F]FDG stellt eine klassische Anwendung in der **Früh- und Differenzialdiagnostik demenzieller Syndrome** dar. So findet sich z. B. bei der Demenz vom Alzheimer-Typ der klassische Befund einer Reduktion des Glucosemetabolismus in parietookzipitalen Hirnregionen.

Dopaminmetabolismus

Die Quantität des Dopaminmetabolismus, gemessen mit **6-[^{18}F]F-Dopa**, gilt als Maß für die Funktion und Integrität dopaminerger Neurone. 6-[^{18}F]F-Dopa wird von den nigrostriatalen Nervenendigungen im Nucleus caudatus und im Putamen aufgenommen und nach rascher Umsetzung durch das Enzym Dopa-Decarboxylase als Fluordopamin gespeichert. Das Ausmaß der striatalen Speicherung des Liganden gilt daher als Maß für die Aktivität der Dopa-Decarboxylase. Der Metabolismus zu [^{18}F]Homovanillinsäure und [^{18}F]Dihydroxyphenylessigsäure verläuft demgegenüber relativ langsam. Der Hauptmetabolit im Plasma, *O*-Methyl-[^{18}F]F-Dopa (OMFD), passiert die Blut-Hirn-Schranke. Daher ist die kinetische Modellierung dieses Radioliganden schwierig, und das Verhältnis der spezifischen zur unspezifischen Bindung ist relativ niedrig.

Das Verhältnis kann durch Applikation des Decarboxylasehemmers **Carbidopa**, wodurch der periphere Metabolismus des Liganden gehemmt wird, erhöht werden. Einen Teil dieser Probleme versucht man seit einiger Zeit mit L-4-[^{18}F]-*meta*-Tyrosin zu umgehen. Ein mit Kohlenstoff-11 markiertes Analogon des F-Dopa ist [β-^{11}C]Dopa. Die regionale striatale Aufnahme von 6-[^{18}F]F-Dopa wurde in erster Linie genutzt, um den Verlust nigrostriataler, dopaminerger Neurone im Rahmen eines **Morbus Parkinson** zu quantifizieren (Abb. 18.6). Mit dieser Methode können sehr frühe und sogar präklinische Krankheitsstadien erkannt werden, wobei der Nucleus caudatus deutlich weniger und erst später betroffen ist als das Putamen (Brooks 1991).

Dopamintransporter

In der Diagnostik von **Bewegungsstörungen** haben allerdings in den letzten Jahren Liganden für den Dopamintransporter zunehmende Bedeutung erlangt. Während 6-[^{18}F]F-Dopa die metabolische Aktivität präsynaptischer dopaminerger Neurone quantifiziert, wird mit Dopamintransporterliganden die Dichte des Zielproteins gemessen. Tierexperimentelle und Studien am Menschen zeigen, dass die Quantifizierung des Dopamintransporters den Verlust dopaminerger Neurone mit noch höherer Sensitivität anzeigt als 6-[^{18}F]F-Dopa (Stoof et al. 1999). Zudem sind für den Transporter SPECT-Liganden verfügbar, was ihren breiten klinischen Einsatz erheblich erleichtert. 6-[^{18}F]F-Dopa wurde in den letzten Jahren in

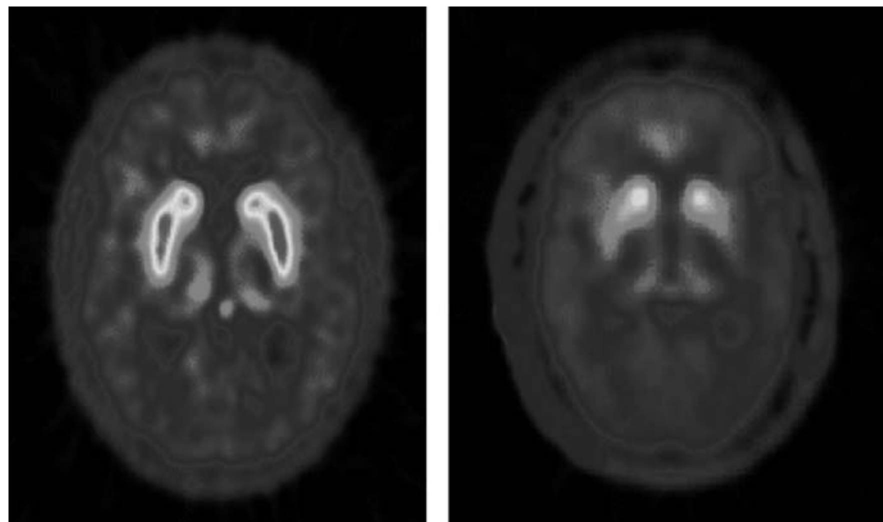


Abb. 18.6. PET-Untersuchungen mit dem Liganden 6-[^{18}F]F-Dopa. Der Ligand markiert präsynaptische dopaminerge Nervenendigungen und gilt als Marker für die Integrität dopaminerger Neurone. *Links*: Normalbefund, *rechts*: Patient mit Morbus Parkinson. In frühen Krankheitsstadien ist zunächst nur das Putamen betroffen; später erfasst der degenerative Prozess auch die Neurone des Nucleus caudatus (s. auch Farbtafel am Buchende)

verschiedenen Arbeitsgruppen genutzt, um den Dopaminmetabolismus bei verschiedenen **neuropsychiatrischen Störungen** (schizophrene Störungen, Substanzabhängigkeit) zu quantifizieren. ◘ Abb. 18.7 zeigt exemplarisch, dass der Dopaminmetabolismus bei Patienten mit einer schizophrenen Störung, die antipsychotisch mit Haloperidol behandelt werden, nach einigen Wochen abnimmt (Gründer et al. 2003).

Dopaminrezeptoren

Die ersten PET-Liganden für Neurotransmitterrezeptoren waren im Jahre 1983 Liganden für D_2-artige Dopaminrezeptoren (◘ Abb. 18.2). Neben Studien an gesunden Probanden, die eine altersabhängige Abnahme der D_2-Rezeptordichte zeigten, waren Patienten mit **schizophrenen Störungen** die ersten Patientengruppen, die mit diesen Liganden untersucht wurden.

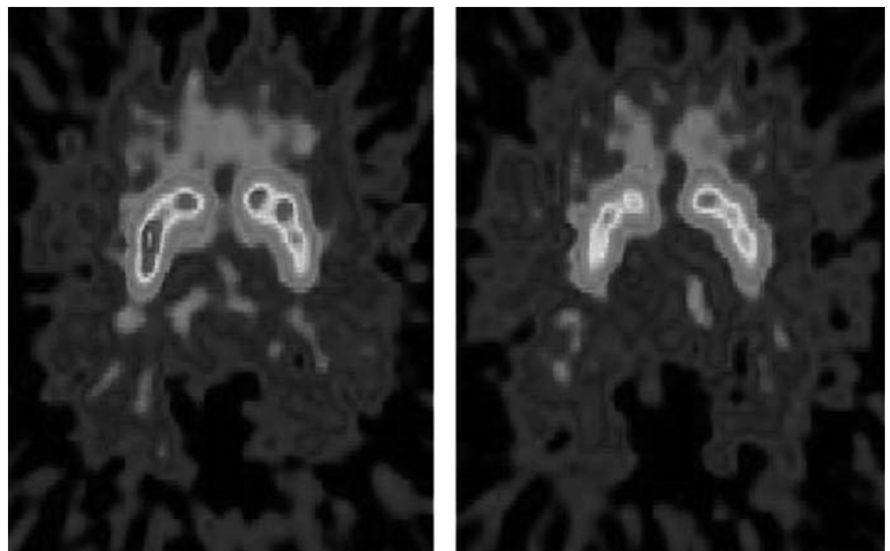
Die von einer amerikanischen Arbeitsgruppe gefundene Erhöhung der Rezeptordichte bei Patienten mit einer schizophrenen Störung konnte von einer schwedischen Gruppe nicht bestätigt werden (Wong et al. 1986; Farde et al. 1987). An dieser Divergenz entzündete sich in den folgenden Jahren eine intensiv diskutierte Kontroverse, die bis heute zur Freisetzung eines enormen kreativen Potenzials mit einer erheblichen Verbesserung der angewandten Methoden und Analysetechniken geführt hat. Am plausibelsten sind die divergenten Befunde wahrscheinlich durch unterschiedliche Empfindlichkeiten der verwendeten Radioliganden gegenüber endogenem Neurotransmitter zu erklären. Davon ausgehend hat die Quantifizierung endogener Neurotransmitterkonzentrationen eine sehr große Bedeutung in der neurobiologischen PET-Forschung erlangt. Dies wird im nächsten Abschnitt weiter ausgeführt.

Bis heute wurden mehrere Hundert Radioliganden für eine Vielzahl von Rezeptoren, Transportern und Synthesewegen beschrieben. Nur die wenigsten wurden bis zur Anwendung am Menschen weiterentwickelt, und noch weniger wurden in klinischen Studien an psychiatrischen Patientenkollektiven verwendet. Aufschlussreicher war bisher die Verwendung einiger weniger, gut evaluierter Standardliganden im Rahmen neuer, intelligenter Untersuchungsparadigmen.

18.5.2 Quantifizierung von Neurotransmitterkonzentrationen und -freisetzung

Mit PET und SPECT können nicht nur die Dichten spezifischer Target-Moleküle quantifiziert werden. Diese Methoden eignen sich auch, um Neurotransmitterkonzentrationen zumindest **semiquantitativ** zu messen. So kann ein Rezeptorligand nicht nur dazu verwendet werden, die Dichte dieses Rezeptors zu quantifizieren, sondern auch, um die Kompetition des endogenen Neurotransmitters mit dem Liganden um die Bindung am Rezeptor zu erfassen. Der **D_2-artige Dopaminrezeptor** gilt auch hier als prototypisches System, an dem die Prinzipien der wesentlichen Untersuchungsparadigmen, die heute in den Neurowissenschaften zur Anwendung kommen, entwickelt wurden.

Erwägungen, dass Radioliganden für D_2-artige Dopaminrezeptoren durch den endogenen Neurotransmitter Dopamin aus ihrer Bindung an den Rezeptor verdrängt werden können, spielen schon seit Anfang der 1990-er Jahre eine wesentliche Rolle bei der Interpretation der Ergebnisse von PET-Studien dieses Systems. Es war zunächst sowohl in vivo im Tierversuch als auch in Postmortem-Hirngewebe gezeigt worden, dass synaptisches Dopamin mit der **striatalen Racloprid-Bindung** konkurriert. Später konnte auch am Menschen gezeigt werden,



◘ **Abb. 18.7.** PET-Untersuchungen mit dem Liganden 6-[^{18}F]F-Dopa bei Patienten mit einer schizophrenen Störung vor (*links*) und nach 4- bis 6-wöchiger Behandlung mit Haloperidol (*rechts*). Dargestellt sind gemittelte Bilder der Dopaminsynthesekapazität bei neun Patienten. (Mod. nach Gründer et al. 2003; s. auch Farbtafel am Buchende)

dass Stimulanzien wie Amphetamin oder Methylphenidat durch die Erhöhung synaptischer Dopaminkonzentrationen die Bindung von D_2-Rezeptorliganden wie **[^{11}C]Racloprid** reduzieren. Studien an gesunden Probanden zeigen, dass die Stimulierbarkeit der Dopaminfreisetzung – gemessen als Abnahme der striatalen [^{11}C]Racloprid-Bindung auf die Applikation von Methylphenidat – mit dem Alter abnimmt. In Studien an Pavianen konnte die striatale Bindung von [^{11}C]Racloprid auch durch Pharmaka, die synaptische Dopaminkonzentrationen auf anderem Wege erhöhen, z. B. Dopaminwiederaufnahmehemmer, deutlich reduziert werden (Dewey et al. 1993a). Umgekehrt führt die Applikation von Substanzen, die synaptische Speichervesikel entleeren und damit das synaptische Dopamin vermindern, wie z. B. Reserpin, zu einer erhöhten [^{11}C]Racloprid-Bindung (Dewey et al. 1993a). Gleiches gilt, wenn man die Dopaminsynthese durch die Gabe von α-Methyl-*para*-tyrosin (AMPT) vermindert (Abi-Dargham et al. 2000).

Die indirekte Messung der Veränderung synaptischer Transmitterkonzentrationen durch pharmakologische Stimulation führte schließlich in den letzten Jahren auch zu bedeutsamen Einblicken in die **Pathophysiologie schizophrener Störungen**. SPECT-Studien mit **[^{123}I]IBZM** (einem Liganden für D_2- und D_3-Dopaminrezeptoren) zur amphetamininduzierten Dopaminfreisetzung belegen nicht nur eine stärkere Ansprechbarkeit des striatalen dopaminergen Systems auf einen solchen pharmakologischen Stimulus bei Patienten mit einer schizophrenen Störung (Laruelle et al. 1996), sondern finden auch einen linearen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Verdrängung von [^{123}I]IBZM vom D_2-artigen Dopaminrezeptor durch Amphetamin und der durch dieses bedingten, transienten Verschlechterung von Positivsymptomen. Die gleiche Arbeitsgruppe hat auch gezeigt, dass Patienten mit einer schizophrenen Störung nach Blockade der Dopaminsynthese durch AMPT eine stärkere Zunahme der [^{123}I]IBZM-Bindung aufweisen als gesunde Kontrollen. Daraus wurde gefolgert, dass die Patienten höhere synaptische Dopaminkonzentrationen aufweisen. Interessanterweise korrelierte die Höhe des synaptischen Dopamins mit dem späteren Ansprechen auf eine antipsychotische Therapie (Abi-Dargham et al. 2000).

Fast alle derartigen Untersuchungen (und auch die im folgenden Abschnitt beschriebenen) sind mit **Benzamid-Radioliganden** durchgeführt worden. Viele andere Liganden auch für andere Neurotransmittersysteme sind nicht sensitiv gegenüber Veränderungen synaptischer Transmitterkonzentrationen. Es ist gegenwärtig unklar, welche Eigenschaften ein Radioligand aufweisen muss, um ihn für derartige Untersuchungsansätze geeignet zu machen.

18.5.3 Neurotransmitterinteraktionen

Es sind wahrscheinlich nicht gestörte Funktionen isolierter Neurotransmittersysteme, die psychischen Störungen zugrunde liegen, sondern eher **komplexe Dysregulationen** verschiedener Neurotransmitter. Mit den nuklearmedizinischen, bildgebenden Verfahren können diese Interaktionen in vivo untersucht werden. Analysiert wurden bisher v. a. funktionelle Interaktionen zwischen dem dopaminergen auf der einen und serotonergen, cholinergen, GABAergen und glutamatergen Systemen auf der anderen Seite. So ist die Funktion des striatalen extrapyramidalmotorischen Systems ganz wesentlich an die funktionelle Balance zwischen dopaminergem und cholinergem System geknüpft.

Der muskarinische Acetylcholinrezeptorantagonist **Scopolamin** führt bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Reduktion der striatalen [^{11}C]Racloprid-Bindung (Dewey et al. 1993b). Dies wird mit einer Verminderung des exzitatorischen cholinergen Inputs auf hemmende striatale, GABAerge Interneurone erklärt, was wiederum zu einer verstärkten Dopaminfreisetzung führt. Umgekehrt erhöhen GABAerge Substanzen wie **Vigabatrin**, ein Inhibitor des die GABA katabolisierenden Enzyms GABA-Transaminase, oder das Benzodiazepin Lorazepam die striatale [^{11}C]Racloprid-Bindung, was auf eine Inhibition der Dopaminfreisetzung zurückgeführt wird (Dewey et al. 1992). Mehrere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass auch **Glutamatantagonisten** wie Ketamin die striatale [^{11}C]Racloprid-Bindung vermindern, was auf eine durch diese Substanzen hervorgerufene Dopaminfreisetzung zurückgeführt wird (Vollenweider et al. 2000).

Diese und andere Untersuchungen wurden auf der Grundlage der Hypothese interpretiert, dass die Bindung von [^{11}C]Racloprid und anderer Radioliganden direkt durch synaptische Transmitterkonzentrationen beeinflusst wird. Diese einfache Annahme wurde kürzlich durch eine intelligente Untersuchungsserie einer japanischen Arbeitsgruppe in Frage gestellt. Hier wurden bei Affen mit drei verschiedenen Liganden Dopaminmetabolismus, Dopamintransporter sowie der D_2-artige Dopaminrezeptor quantifiziert und gleichzeitig synaptische Dopaminkonzentrationen durch Mikrodialyse gemessen (Tsukada et al. 2000). Scopolamin führte nicht zu einer Veränderung striataler Dopaminkonzentrationen. Dennoch wurde die striatale [^{11}C]Racloprid-Bindung vermindert, was jedoch auf eine verminderte Affinität des D_2-Rezeptors nach Gabe von Scopolamin zurückzuführen war. Das Beispiel zeigt, dass die Interpretation derartiger PET-Studien zahlreichen Einflussgrößen unterliegt, was jedoch nicht den Wert dieser Methoden in der neurowissenschaftlichen Forschung am lebenden Gehirn mindert.

18.5.4 Arzneimittelentwicklung und -wirkmechanismen

PET und SPECT sind zu außerordentlich wertvollen Werkzeugen in der Arzneimittelentwicklung, insbesondere von Neuropsychopharmaka, geworden. Sie haben zudem wesentliche Erkenntnisse über die Wirkmechanismen dieser Substanzen geliefert. Wenn Radioligand und therapeutische Substanz kompetitiv an der gleichen Zielstruktur (z. B. einem Rezeptor) binden, so liefern diese Methoden direkte Informationen über das Ausmaß der Bindung sowie über die Kinetik des Pharmakons im Zielgewebe bzw. am Zielmolekül. Zudem können von einem Liganden zu markierende Zielmoleküle als Surrogatmarker für den Erfolg einer Therapie dienen. Ein aktuelles Beispiel für diese Strategie ist die Quantifizierung von Amyloidprotein bei der Demenz vom Alzheimer-Typ vor und nach der Therapie mit **Antidementiva**.

Als besonders wertvoll hat sich die PET bei der quantitativen Erfassung der Besetzung D_2-artiger Dopaminrezeptoren durch **Antipsychotika** gezeigt. Das Monitoring der antipsychotischen Therapie durch Korrelation von Rezeptorbesetzungen und Dosierungen bzw. Plasmaspiegeln einerseits und klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen andererseits hat nicht nur wertvolle Informationen über die Pharmakokinetik dieser Substanzgruppe geliefert, sondern auch ganz wesentlich zum Verständnis ihrer Wirkungsweise beigetragen. So hat sich für viele Antipsychotika gezeigt, dass sie bei klinischen Dosierungen zwischen 60% und 90% der striatalen D_2-artigen Dopaminrezeptoren besetzen (Farde et al. 1992). Oberhalb einer Besetzung von 80% nimmt das Risiko für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen deutlich zu (zur detaillierten Darstellung und Diskussion dieser Befunde ► Kap. 29; Gründer 2006). Der Ansatz wurde in den letzten Jahren auch auf andere, insbesondere serotonerge Rezeptorsysteme ausgedehnt. In ◘ Abb. 18.3 wird prototypisch gezeigt, wie die PET auch dazu genutzt werden kann, die Kinetik eines experimentellen Psychopharmakons im Hirn gesunder Probanden zu untersuchen, um daraus Hinweise auf Dosierungsintervalle für klinische Studien an Patienten zu gewinnen.

18.5.5 Zukünftige Entwicklungen: Signaltransduktion und Genexpression

Die große Mehrzahl aller bisher durchgeführten PET- und SPECT-Untersuchungen fokussierte auf die **Quantifizierung synaptischer Moleküle und Prozesse**. Untersuchungen solcher Art können jedoch wahrscheinlich nur oberflächliche Phänomene der Neurochemie psychischer Störungen beschreiben. Daher gehen wesentliche Entwicklungen der nächsten Jahre in die Richtung der Beschreibung von Signaltransduktionskaskaden und, noch einen Schritt darüber hinaus, zur Quantifizierung der Genexpression.

Für drei wesentliche Signaltransduktionssysteme wurden bis heute Radioliganden beschrieben:
- zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP),
- Phosphoinositid (PI) und
- Arachidonsäure.

Dennoch liegen damit bisher kaum Studien vor, insbesondere nicht am Menschen, da sie alle technische/methodische Begrenzungen aufweisen, was die Interpretierbarkeit der damit gewonnenen Ergebnisse schwierig macht.

Die **Quantifizierung der Genexpression** in vivo mit nuklearmedizinischen Verfahren stellt ein sehr aufregendes zukünftiges Forschungsgebiet in den Neurowissenschaften dar. Die existierenden Methoden wurden in der onkologischen Forschung entwickelt. Dazu zählen die Quantifizierung von Onkogenprodukten mittels radioaktiv markierter Antikörper (oder konventionell durch spezifische niedermolekulare Radioliganden), die Messung von mRNA mit markierten Antisense-Oligonukleotiden sowie die Quantifizierung von Reportergenprodukten durch markierte Reportergensonden. Diese in der Onkologie erfolgreichen Strategien sind in den Neurowissenschaften nicht oder nur unter großen Schwierigkeiten umsetzbar, weil die Blut-Hirn-Schranke einen Übertritt der Radiotracer in das Zentralnervensystem vielfach verhindert. Lediglich die dritte Strategie wird heute schon verfolgt, wobei bisher ausschließlich die Expression von exogen zugeführten Genen (am Tier) quantifiziert wird. Die Untersuchung der endogenen Genexpression, wie sie in der neuropsychiatrischen Forschung besonders wichtig wäre, wird noch viele Jahre experimenteller Vorarbeiten erfordern.

18.6 Ausblick

Die PET, und in geringerem Umfang auch die SPECT, ist aufgrund ihrer extrem hohen Sensitivität und der in den letzten Jahren erheblich verbesserten räumlichen Auflösung ein ideales Werkzeug, um neurochemische Prozesse in vivo am lebenden menschlichen Gehirn zu studieren. Die Herausforderung der nächsten Jahre besteht darin, Radioliganden zu entwickeln, mit denen zentrale biochemische Abläufe, die bei neuropsychiatrischen Erkrankungen als alteriert gelten, untersucht werden können. Dabei muss die Blut-Hirn-Schranke als wesentliche Barriere betrachtet werden. Während 20 Jahre PET-Forschung der Untersuchung synapsennaher Proteine und Prozesse galt, dürfen entscheidende neue Impulse von der Quantifizierung von Signaltransduktionssystemen und der Genexpression erwartet werden.

Literatur

Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D et al (2000) Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 97: 8104–8109

Brooks DJ (1991) Detection of preclinical Parkinson's disease with PET. Neurology 41: 24–27

Dewey SL, Smith GS, Logan J et al (1992) GABAergic inhibition of endogenous dopamine release measured in vivo with ^{11}C-raclopride and positron emission tomography. J Neurosci 12: 3773–3780

Dewey SL, Smith GS, Logan J, Brodie JD, Fowler JS, Wolf AP (1993a) Striatal binding of the PET ligand ^{11}C-raclopride is altered by drugs that modify synaptic dopamine levels. Synapse 13: 350–356

Dewey SL, Smith GS, Logan J et al (1993b) Effects of central cholinergic blockade on striatal dopamine release measured with positron emission tomography in normal human subjects. Proc Natl Acad Sci USA 90: 11816–11820

Farde L, Wiesel FA, Hall H, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G (1987) No D_2 receptor increase in PET study of schizophrenia [letter]. Arch Gen Psychiatry 44: 671–672

Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992) Positron emission tomographic analysis of central D_1 and D_2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 49: 538–544

Fumita M, Innis RB (2002) In vivo molecular imaging: ligand development and research applications. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds) Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp 411–425

Gründer G (2006) Positronen-Emissions-Tomographie. In: Gründer G (Hrsg) Schizophrene Störungen. Karger, Freiburg, S 87–129

Gründer G, Yokoi F, Offord SJ et al (1997) Time course of 5-HT_{2A} receptor occupancy in the human brain after a single oral dose of the putative antipsychotic drug MDL 100,907 measured by positron emission tomography [published erratum appears in Neuropsychopharmacology 1998 Aug; 19(2): 161]. Neuropsychopharmacology 17: 175–185

Gründer G, Vernaleken I, Müller MJ et al (2003) Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in brain of schizophrenic patients in vivo. Neuropsychopharmacology 28: 787–794

Laruelle M, Abi Dargham A, van Dyck CH et al (1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proc Natl Acad Sci USA 93: 9235–9240

Siessmeier T, Zhou Y, Buchholz H-G et al (2005) Parametric mapping of the binding in human brain of D2-receptor ligands of different affinities. J Nucl Med 46: 964–972

Stoof JC, Winogrodzka A, van Muiswinkel FL et al (1999) Leads for the development of neuroprotective treatment in Parkinson's disease and brain imaging methods for estimating treatment efficacy. Eur J Pharmacol 375: 75–86

Tsukada H, Harada N, Nishiyama S, Ohba H, Kakiuchi T (2000) Cholinergic neuronal modulation alters dopamine D2 receptor availability in vivo by regulating receptor affinity induced by facilitated synaptic dopamine turnover: positron emission tomography studies with microdialysis in the conscious monkey brain. J Neurosci 20: 7067–7073

Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL (2000) Effects of (*S*)-ketamine on striatal dopamine: a [^{11}C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. J Psychiatr Res 34: 35–43

Wong DF, Wagner HN Jr., Tune LE et al (1986) Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics [published erratum appears in Science 1987 Feb 6; 235(4789): 623]. Science 234: 1558–1563

19 Neuropsychologie

Ulrich Michael Hemmeter

19.1 Überblick

Die klinische Neuropsychologie befasst sich in ihrer allgemeinen Definition mit der Untersuchung von Hirnschädigungen unterschiedlicher Ätiologie sowie von Hirnfunktionsstörungen in ihrer Auswirkung auf kognitive Leistungen.

Die Neuropsychologie ist eine empirisch-experimentelle Disziplin der Psychologie, die sich auf der Grundlage der naturwissenschaftlich-experimentellen Psychologie, durch Wundt bereits im 19. Jahrhundert begründet, entwickelt hat.

Um die Möglichkeiten zu definieren, die das neuropsychologische Fachgebiet für die Psychopharmakologie leisten kann, ist es notwendig, die Beziehung zwischen den Disziplinen der Neuropsychologie und der Psychiatrie in ihrer historischen Entwicklung kurz zu beleuchten. Die Verbindung zwischen beiden Fachgebieten reicht zurück bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts, als die Psychiatrie als Disziplin der Medizin insbesondere durch die Arbeiten von Griesinger (1845) ihre naturwissenschaftliche, experimentelle und interdisziplinäre Ausrichtung erhielt (Preilowski 2004). Durch die Abkehr der Psychiatrie von der biologisch-naturwissenschaftlichen Orientierung zu Beginn des 20. Jahrhunderts und der Hinwendung zu einer Psychiatrie geisteswissenschaftlich-humanistischer Prägung kam es zu einer Abwendung der naturwissenschaftlich orientierten Psychologie und damit auch der Neuropsychologie von der Psychiatrie.

Die klinische Neuropsychologie entwickelte sich seit dem Ersten Weltkrieg unabhängig von der Psychiatrie durch die gemeinsame Arbeit von Neurologen, Pädagogen und naturwissenschaftlich-experimentell orientierten Psychologen zur Verbesserung der Versorgung von hirngeschädigten Kriegsverletzten. Die institutionelle Psychiatrie hatte an dieser Entwicklung keinen Anteil. Die Arbeit der Neuropsychologen war in dieser Zeit sehr klinisch orientiert. Sie entwickelte sich zunächst ohne eine akademische Tradition an den klinischen Bedürfnissen, wobei die Rahmenbedingungen primär durch die für hirnverletzte Patienten verantwortlichen Neurologen vorgegeben waren.

Die akademische neuropsychologische Forschung wurde nach dem Zweiten Weltkrieg vorwiegend von Psychologen im angloamerikanischen Raum sowie im damaligen Ostblock getragen und war interdisziplinär ausgerichtet. Erst nach dem Wiederaufbau der experimentellen Psychologie an den deutschen Universitäten entwickelte sich, inspiriert durch den internationalen Austausch, eine neuropsychologische Forschung, die über lange Zeit jedoch auf eine Kooperation mit der Neurologie beschränkt blieb. Basierend auf dieser Zusammenarbeit befasst sich die »klassische« Neuropsychologie mit den Konsequenzen morphologischer, meist fokaler Hirnschädigungen, die eine monokausale Beziehung zur Verhaltensebene aufweisen.

Die erneute Annäherung der Neuropsychologie an die Psychiatrie (und damit auch an die Psychopharmakologie) erfolgte im Rahmen der Wende zur neurowissenschaftlichen Psychiatrie Mitte des 20. Jahrhunderts. Durch die biologisch orientierte Ausrichtung der Psychiatrie, die eine wesentliche Stimulation durch die rasante Entwicklung der Psychopharmakologie erfuhr, gelangte der bereits von Griesinger vertretene, interdisziplinäre Ansatz mit Einbezug der Neuropsychologie zur Erforschung und Definition psychiatrischer Erkrankungen wieder mehr in den Mittelpunkt der Forschung.

19.2 Neuropsychologie und biologische Psychiatrie

Die Erkenntnis der biologischen Psychiatrie, dass auch psychische Störungen Struktur- und Funktionsstörungen des menschlichen Gehirns sind, die aber nicht fokal oder monokausal erfassbar, sondern als primäre oder sekundäre **Netzwerkstörung** anzusehen sind, hat zur Folge, dass die »moderne« Neuropsychologie psychischer Störungen aus einer anderen Perspektive betrachtet werden muss als die »traditionelle« Neuropsychologie, die sich auf der Grundlage der klinischen Versorgung neurologischer Erkrankungen entwickelte.

Nach Zihl ist die Neuropsychologie in der Psychiatrie somit im Gegensatz zur »klassischen« Sichtweise auf andere Erklärungsmodelle des Zusammenhangs zwischen Zentralnervensystem und Verhalten als bei fokalen Hirnschädigungen und monokausaler Ätiologie angewiesen (Zihl u. Münzel 2004).

Bei psychischen Störungen ist das Gehirn in seinen Netzwerkeigenschaften verändert, die funktionelle Konnektivität ist gestört. Die Störung beruht dabei meist auf einer Interaktion multipler Risikofaktoren und Auslöser. Es ist anzunehmen, dass genetische Faktoren die neuronale Netzwerk-Hardware im Gehirn beeinflussen, indem sie z. B. die Funktionsweise von Botenstoffen und Rezeptoren verändern oder mikrostrukturelle Veränderungen der Nervenzellen bewirken. Selbst wenn eine aufgrund genetischer Disposition beeinträchtigte Netzwerkstruktur unter Normalbedingungen störungsfrei arbeitet, ist sie anfälliger für Belastungen durch akute Stressoren oder ungünstige Lebensbedingungen und kann daher mit einem erhöhten Risiko für eine Störung der Funktion sowie einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen (Lautenbacher 2004).

Bei einer Störung der Informationsverarbeitung sind immer Netzwerke und ihre kortikalen und subkortikalen Komponenten betroffen, nicht einzelne zerebrale Module. Auch wenn einzelne Verteilerknoten der Netzwerke, wie der Gyrus cinguli, die Basalganglien, die Hirnstammkerne der Monoaminsysteme oder die neuroendokrinen Regelkreise im Hypothalamus besonders betroffen sind,

wird eine solche als Primärstörung anzusehende Störung immer zu einer Netzwerkstörung (Andreasen 1997; Kandel 1998).

Im Gegensatz zur doppelten Dissoziation, der wichtigsten Erkenntnislogik der traditionellen Neuropsychologie, die auf eine Lokalisation der Schädigung abzielt, ist bei psychischen Störungen das **Modell einer gemeinsamen Endstrecke** (*final common pathway*; Caine u. Joynt 1986; Zihl et al. 1998) anzunehmen. Es geht davon aus, dass ähnliche Funktionsstörungen unabhängig vom Ort des Geschehens auftreten können, da die beteiligten Subsysteme (Module) eines einzelnen Funktionssystems untereinander und verschiedene Funktionssysteme miteinander eng verbunden sind.

Typisches Beispiel hierfür ist das **Aufmerksamkeitssystem**, an dem beispielhaft diese Sichtweise verdeutlicht werden soll. Das Aufmerksamkeitssystem besteht aus mehreren Subsystemen, deren neuroanatomische Grundlage in verschiedenen subkortikalen (z. B. Hirnstamm, Mittelhirn, Zwischenhirn) und kortikalen (z. B. parietale und präfrontale Regionen, Zingulum) Strukturen angesiedelt ist. Jede Schädigung eines der beteiligten Subsysteme (Wachheit, Vigilanz, selektive und geteilte Aufmerksamkeit) bewirkt eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsleistungen. In der Folge können auch andere Funktionssysteme, z. B. Lernen und Gedächtnis, (indirekt) beeinträchtigt werden, da deren Leistungen von der ungestörten Funktion des Aufmerksamkeitssystems abhängen. Dies bedeutet, dass sich eine Störung der Aufmerksamkeit als Beeinträchtigung der Wahrnehmung oder des Gedächtnisses manifestieren kann, weil beide Funktionssysteme eine gemeinsame Endstrecke ab der Prozessstufe aufweisen, ab der Aufmerksamkeit wesentlich für die Verarbeitung, Auswertung und Speicherung von Informationen erforderlich wird (Zihl u. Münzel 2004).

Da dieser Prozess bereits auf einer sehr frühen Stufe abläuft, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten solcher sekundärer Funktionsstörungen sehr groß (Posner u. DiGirolamo 1999).

Auf der Grundlage dieser Sichtweise wird verständlich, warum bei der **Schizophrenie** die neuropsychologisch erfassten kognitiven Störungen ein generalisiertes neuropsychologisches Störungsmuster ohne zentrale Charakteristika zeigen (Sharma u. Harvey 2000), das relativ unabhängig von der klinischen Pathologie ist (Seaton et al. 2001). Die gefunden Störungen betreffen in erster Linie Funktionssysteme, die als supramodal anzusehen sind und die die Aktivitäten anderer Funktionssysteme modulieren oder kontrollieren, wie das Aufmerksamkeitssystem oder das exekutive System. Die Beeinträchtigung dieser Systeme beeinflusst eine Vielzahl kognitiver Leistungen wie Aufmerksamkeitsselektion, Gedächtnis, Sprache und Denken (Heinrichs u. Zakzanis 1998; Weickert u. Goldberg 2000).

Aufgrund der Heterogenität der neuropsychologischen Befunde, die bei Patienten mit Schizophrenie gefunden wurden, wird abgeleitet, dass die Störung nicht nur an einem, sondern an mehreren zentralnervösen Orten vorliegt (Goldstein u. Shemansky 1995; Zihl et al. 1998).

Ein wichtiger neuropsychologischer Befund ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass trotz deutlicher Verbesserung der psychopathologischen Symptomatik oft keine Verbesserung der kognitiven Störungen der Patienten beobachtet wurde (Weickert u. Goldberg 2000). Aus dieser Stabilität, der Unbeeinflussbarkeit durch Medikamente sowie dem Vorliegen kognitiver Störungen bereits in einem sehr frühen Krankheitsstadium ist abzuleiten, dass die kognitiven Funktionsstörungen ein genuines und zentrales Merkmal der Schizophrenie darstellen (Zihl u. Münzel 2004).

19.3 Neuropsychologie und Psychopharmakologie

Für die meisten der großen psychiatrischen Erkrankungen sind biologische Grundlagen und Störungen funktionaler biologischer Regelkreise etabliert. Die Psychopharmakologie zielt auf eine **Korrektur der neurochemischen und neuroendokrinen Störungen** bei psychiatrischen Erkrankungen ab. Primär wurden und werden Psychopharmaka entwickelt, um die Kernsymptomatik einer psychiatrischen Erkrankung (z. B. Wahn, depressive Stimmung, Angst, Schlafstörung u. a.) effektiv zu behandeln, indem die vermutete zugrunde liegende zentrale neurochemische Störung kompensiert bzw. korrigiert wird. Als Beispiel sei hier die Behandlung der Depression mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) zum Ausgleich eines potenziellen serotonergen Defizits bei Depression genannt (auch wenn diese Annahme keineswegs als gesichert gelten kann).

Nahezu alle psychiatrischen Erkrankungen gehen mit einer Veränderung – meist Störung – der **kognitiven Leistungsfähigkeit** einher. Viele der aktuell verfügbaren Psychopharmaka können durch eine Verbesserung der Kernsymptomatik der jeweiligen Erkrankung sekundär auch zu einer Besserung der kognitiven Störung führen. Sie können aber auch selbst direkte Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit ausüben.

Auch bei der Evaluation von Psychopharmakawirkungen auf kognitive Funktionen unterscheidet sich die Situation von der »klassischen«, eher neurologisch orientierten Neuropsychologie und ist analog der o. g. neuropsychologischen Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit bei psychischen Störungen zu sehen.

Die Suche nach neurokognitiven Effekten psychotrop wirksamer Substanzen entwickelt sich zunehmend zu einem Hauptinteresse der psychiatrischen Forschung.

Hinsichtlich der **Neurobiologie psychiatrischer Erkrankungen** liegt bereits ein recht detailliertes und profundes Wissen vor. So sind die Neuroanatomie der meisten Transmittersysteme und auch die Affinitäten der einzelnen Substanzen zu den jeweiligen Rezeptoren gut bekannt (Davis et al. 2002). Dagegen zeigen die bislang erzielten Ergebnisse der neuropsychologischen Evaluation von Psychopharmakawirkungen noch ein uneinheitliches Bild.

Ein Grund für dieses noch uneinheitliche Bild liegt in der häufig nur eingeschränkten Vergleichbarkeit der **Methodik bisher durchgeführter Studien**. Neben oft durch die Autoren selbst entwickelten experimentellen Verfahren werden traditionelle neuropsychologische Tests eingesetzt. Meist werden jedoch nicht ganze Aufgabenbatterien, sondern nur einzelne wenige Verfahren für die Evaluation bestimmter kognitiver Funktionen verwendet, sodass eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien aufgrund der Vielzahl der Publikationen mit unterschiedlichen Messmethoden oft schwer zu leisten ist.

Box

Das Ziel der Detektion und Deskription der selektiven Beeinflussung einzelner kognitiver Leistungen durch Psychopharmaka mit unterschiedlichem, klar definiertem neurochemischem Wirkprofil wurde bisher nicht erreicht.

In vielen der publizierten Arbeiten zeigt sich lediglich, dass die verabreichten Substanzen eher unspezifische globale Auswirkungen, meist im Sinne einer allgemeinen Verbesserung der kognitiven Funktionen, zeigen. Ein solches Ergebnis erlaubt aber nicht die Schlussfolgerung, dass die verwendete Substanz an einer bestimmten Stelle der Netzwerkstruktur angreift.

Neben der mangelnden Vergleichbarkeit gibt es weitere Gründe für die Heterogenität der bisherigen Befunde zur neuropsychologischen Evaluation von Psychopharmakawirkungen. Im Wesentlichen sind hier zwei Hauptproblembereiche zu nennen:
1. die Auswahl der Zielgruppe (gesunde Probanden, Patientengruppe – heterogen/homogen),
2. die Auswahl der Messverfahren (Trennung von globalen und spezifischen Effekten).

Im Gegensatz zur klinischen Prüfung eines Psychopharmakons, in dem die allgemeine Wirksamkeit einer Substanz abgetestet wird, geht es bei neuropsychologischen Untersuchungen darum, den funktionellen Ansatzpunkt der kognitiven Verarbeitung festzustellen (Harvey u. Keefe 2001; Krieger et al. 2004).

19.4 Probleme und Fallstricke bei der Evaluation kognitiver Effekte von Psychopharmaka

Ein wesentliches Problem bei der Evaluation der kognitiven Effekte eines Psychopharmakons an einer Patientengruppe liegt in der bereits erwähnten Trennung von primären Wirkungen auf die Kognition und sekundären Wirkungen, die sich im Rahmen der allgemeinen Verbesserung des Syndroms durch die pharmakologische Behandlung ergeben. Als Beispiel sei hier die Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Depression parallel zur Besserung der depressiven Symptomatik genannt, wodurch eine **Trennung von primärer und sekundärer Wirkung** nicht möglich ist.

Die mögliche Lösung dieser Problematik durch die Erfassung der kognitiven Effekte des Pharmakons bei **gesunden Probanden** (im Sinne einer möglichst parallelisierten Kontrollgruppe) ist ebenfalls mit Problemen behaftet.

Die Wirkung einer Substanz kann bei gesunden Probanden bereits dadurch unterschiedlich sein, dass die Substanz auf ein ungestörtes Neurotransmittersystem trifft, bei einem Patienten aber auf ein bereits gestörtes. Dies kann zu Wirkungen führen, die nicht miteinander vergleichbar sind, da bereits neurobiologisch unterschiedliche Ausgangslagen vorherrschen.

Hinzu kommt, dass durch die Gabe der Substanz die Dynamik in eine unterschiedliche Richtung weist. Während bei Patienten die Imbalance durch eine Psychopharmakotherapie kompensiert wird, wird bei gesunden Personen das Transmittersystem aus der Balance verschoben (Krieger et al. 2004). Dies kann bei gesunden Probanden zu Wirkungen führen, die z. B. als somatische Nebenwirkungen erfahren werden, wodurch diese Wahrnehmung von gestellten kognitiven Aufgaben ablenkt. Dadurch kann es zu einer Verschlechterung der Leistung bei Gesunden kommen, ohne dass durch das Pharmakon die kognitive Komponente direkt beeinträchtigt ist.

Zu unterscheiden sind in diesem Zusammenhang auch Akuteffekte des Pharmakons von Effekten, die durch eine **längerfristige** Behandlung bedingt sind. Da sich viele Pharmakawirkungen bei Patienten erst über einen längeren Zeitraum entfalten, müssten aus Gründen der Vergleichbarkeit auch gesunde Probanden länger behandelt werden, da die Effekte einer Einmalgabe bei Gesunden nicht mit den langfristigen Effekten bei Patienten vergleichbar sind. Dies ist jedoch aus ethischen Gründen, wie auch aus Gründen der Praktikabiliät, kaum möglich.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der den Vergleich zwischen Patientenpopulationen und gesunden Probanden einschränkt, betrifft die Anwendung gleicher Messinstrumente, indem Deckeneffekte bei Gesunden und Bodeneffekte bei Patienten auftreten können.

Mögliche **Lösungsstrategien** dieser Problematik sind die Auswahl möglichst homogener Stichproben, wobei insbesondere das psychopathologische Bild auch in der Intensität der Symptomatik exakt abgebildet wird, sodass die klinische Ansprechbarkeit der Patienten und damit die Trennung in Therapie-Responder vs. Nonresponder gut erfasst werden kann. Dadurch besteht die Möglichkeit, die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit unter der Behandlung mit einer Substanz unabhängig von der psychopathologischen Veränderung einzuschätzen. Gleichzeitig müssen jedoch noch weitere potenzielle Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht, Dauer der Erkrankung und der aktuellen Erkrankungsphase, Vormedikation und deren Dauer, aber auch weitere Variablen, die sich auf die kognitive Leistung auswirken können, wie u. a. Schlafstörungen, exakt erfasst werden.

Im Rahmen dieses Ansatzes sind **kleine homogene Stichproben** größeren heterogenen Stichproben vorzuziehen, da klinisch relevante Wirkungen auch bei kleinen Stichproben bereits zu großen Effektstärken führen (Zakzanis et al. 1999).

Bei klinischen Studien, in denen neuropsychologische Effekte erfasst werden sollen, ist zudem anzustreben, dass eine **Monotherapie mit der Prüfsubstanz** vorgenommen wird. Begleitmedikationen, z. B. zur Behandlung von Schlafstörungen, können selbst oder über die Behandlung der Schlafstörung sekundär die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen. In diesem Zusammenhang ist auch auf den Konsum von Kaffee oder Nikotin zu achten. Beide Substanzen weisen selbst kognitive Wirkungen auf, Nikotin führt zudem bei Antipsychotika zu einer rascheren Metabolisierung, wodurch es zu einer Reduktion der Plasmaspiegel kommt mit der Folge einer reduzierten antipsychotischen und möglicherweise auch kognitiven Wirkung.

Letztlich ist für die Einschätzung einer Baseline-Messung bei intraindividuellen Messwiederholungsdesigns, die unter medikamentenfreien Bedingungen vorgenommen werden sollte, darauf zu achten, dass die **Vormedikation** ausreichend lange vor der Baseline-Messung abgesetzt wurde. Zudem sollten Patienten, die niemals Medikamente erhielten, und Patienten, bei denen die Medikamente abgesetzt wurden, zur Kontrolle einer dadurch bedingten möglichen Fehlervarianz erhoben und in die Analyse einbezogen werden.

Als wichtige Einflussvariable ist auch die **Dosis** der verabreichten Medikation zu nennen. Insbesondere bei Benzodiazepinen ist eine Dosisabhängigkeit der Störung der kognitiven Leistungen bekannt, wobei nicht geklärt ist, ob der Effekt auf einer unspezifischen Sedierung oder einer spezifischen Beeinflussung kognitiver Funktionen beruht. Zudem ist die Schwelle des Eintretens kognitiver Störungen bereits bei gesunden Probanden interindividuell sehr unterschiedlich. Dieser Unterschied kann bei dem Vergleich mit Patientengruppen noch deutlich intensiviert sein.

19.5 Neuropsychologische Diagnostik und Verlaufsmessung

Wenngleich neuropsychologische Testverfahren ein geeignetes Instrumentarium zur Verfügung stellen, um den kognitiven Status von Personen differenziert zu beurteilen, ist ihre **Anwendung und die Auswahl der Testinstrumente** im Rahmen der Einschätzung der Effekte von Psychopharmaka nicht unproblematisch.

Die Anwendung dieser Tests sollte die Erstellung eines realistischen Leistungsprofils erlauben, die Patienten sollten durch die Untersuchungsdauer jedoch nicht überfordert werden. Die Verwendung zu großer Testbatterien birgt so die Gefahr, dass die Patienten, die am schwersten krank sind, schwierige Tests – oder bei zu langer Dauer der Untersuchung – die späteren Tests nicht bearbeiten können, wodurch es zu einer hohen Zahl an *missing values* kommt, die die Aussage der Studie einschränken (Krieger et al. 2004).

Hinzu kommt, dass die Einschätzung von kognitiven Effekten der Psychopharmaka meist im Rahmen von Messwiederholungsdesigns erfolgt, die die Verfügbarkeit von Parallelformen der Tests erfordern. Diese Möglichkeit wird jedoch nur von einer eingeschränkten Zahl der Verfahren geleistet.

Gerade aufgrund dieser Problematik ist die Verwendung von ganzen Testbatterien in psychopharmakologischen Studien eher die Ausnahme. Häufig werden daher einzelne Testverfahren eingesetzt, die im Rahmen des verfügbaren theoretischen Hintergrunds und des momentanen wissenschaftlichen Standards von besonderer Bedeutung sind.

In der Folge werden einzelne neuropsychologische Funktionsbereiche und eine Auswahl der hierfür verfügbaren Testverfahren dargestellt.

In den Lehrbüchern der neuropsychologischen Diagnostik finden sich unterschiedliche Einteilungen der **neuropsychologischen Funktionsbereiche**. Übereinstimmung besteht in der Unterteilung der Funktionen

- Aufmerksamkeit,
- Lernen und Gedächtnis,
- Planen und Handeln (exekutive Funktionen),
- Wahrnehmung,
- räumliche Leistungen.

Für die Darstellung und Diagnostik spezifischer neuropsychologischer Störungen wie Neglekt, Apraxie, Alexie und Akalkulie sowie auch für sprachliche Funktionen, die für die Psychopharmakologie von geringerer Bedeutung sind, wird auf die Kompendien diagnostischer Instrumente verwiesen (von Cramon et al. 1995; Halsband u. Unterrainer 2002). Eine gute Übersicht wird zudem durch das Lehrbuch von Karnath und Thier (2003) gegeben.

19.5.1 Aufmerksamkeit

Das Konzept der Aufmerksamkeit umfasst eine Reihe unterschiedlicher Funktionen, die abhängig von der Art und Lokalisation der Schädigung unabhängig voneinander betroffen sein können (Bartl-Storck u. Dörner 2004). Eine gute Unterteilung der heterogenen begrifflichen Definition des Aufmerksamkeitskonzepts in die Bereiche Intensität und Selektivität wurde durch van Zomeren und Brouwer (1994) vorgenommen.

Das Konzept der **Intensität** umfasst die Aufmerksamkeitsaktivierung (*alertness*), die sich in tonische (vom physiologischen Zustand des Organismus bestimmt) und phasische *alertness* (Intensivierung der Aufmerksamkeit nach Warnreizvorgabe) weiter unterteilen lässt. Zudem werden die Daueraufmerksamkeit und die Vigilanz der Intensitätsdimension zugeordnet.

Im Rahmen der **Selektivität** werden die Aufmerksamkeitszuwendung (fokussierte Aufmerksamkeit) und die geteilte Aufmerksamkeit (gleichzeitige Bearbeitung mehrerer Aufgaben) unterschieden. Die Selektivität der Aufmerksamkeit wird mit Wahlreaktionsaufgaben geprüft.

Bei der geteilten Aufmerksamkeit geht es um die Fähigkeit, die Aufmerksamkeitsressourcen auf unterschiedliche Informationskanäle zu verteilen, d. h. mehrere Aspekte gleichzeitig in sog. Dual-task-Aufgaben zu erfassen. In Tests des Aufmerksamkeitswechsels muss der Aufmerksamkeitsfokus zwischen zwei verschiedenen Informationsquellen gewechselt werden.

Die beiden wichtigsten **Testbatterien** zur Prüfung der genannten Aufmerksamkeitsbereiche sind
- die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann u. Fimm 1994) und
- das Wiener Testsystem (Schuhfried 1996a,b).

Als Papier- und Bleistiftverfahren sind u. a. zu nennen:
- der *Trail Making Test* (TMT, Reitan 1958),
- der Zahlenverbindungstest (ZVT, Oswald u. Roth 1987) sowie
- der Aufmerksamkeitsbelastungstest d2 (Brickenkamp 1994).

Zur Erfassung der Interferenzanfälligkeit werden Störreize angeboten, hierfür wird häufig der Farbe-Wort-Interferenz-Test (Stroop-Test) (Stroop 1935, deutsche Normierung Bäumler 1985) eingesetzt.

Tab. 19.1 zeigt die Testverfahren zur Aufmerksamkeitsprüfung.

19.5.2 Lernen und Gedächtnis

Gedächtnisfunktionen lassen sich nach zeitlichen Gesichtspunkten in **Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisleistungen** differenzieren. Untersucht werden in der neuropsychologischen Diagnostik v. a. die Prozesse
- der Enkodierung (Informationsaufnahme),
- des Behaltens der Information sowie
- die Abrufleistung (Retrieval).

Eine weitere Unterteilung von Gedächtnisfunktionen erfolgt nach inhaltlichen Aspekten, wobei zwischen **expliziten** oder deklarativen und **impliziten** oder nichtdeklarativen Gedächtnisleistungen unterschieden wird (Squire 1986; Daum u. Ackermann 1997). Während explizite Gedächtnisprozesse durch bewusstes Wiedererinnern von Ereignissen oder Tatsachen gekennzeichnet sind, vollziehen sich implizite Gedächtnisleistungen auch ohne Bewusstmachung. Hierzu zählt das Erlernen von perzep-

Tab. 19.1. Testverfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeitsleistungen

Bereich	Verfahren	Referenz
Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit	Zahlenverbindungstest (ZVT) *Trail Making Test* (TMT) Teil A	Oswald u. Roth (1987) Reitan (1958)
Alertness (tonisch-phasisch)	TAP-Subtest Alertness	Zimmermann u. Fimm (1994)
Alertness (visuell akustisch)	Wiener Testsystem Determinationsgerät	Schuhfried (1996a)
Selektive Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeitsbelastungstest (d2) TAP: Go/No-Go	Brickenkamp (1994) Zimmermann u. Fimm (1994)
Geteilte Aufmerksamkeit	TAP-Subtest »Geteilte Aufmerksamkeit«	Zimmermann u. Fimm (1994)
Aufmerksamkeits-Shifting	TAP: Reaktionswechsel	Zimmermann u. Fimm (1994)
Daueraufmerksamkeit bzw. Vigilanz	Subtest »Vigilanztest« der TAP Wiener Testsystem	Zimmermann u. Fimm (1994) Schuhfried (1996b)
Interferenz	Stroop-Test	Stroop (1935)/Bäumler (1985)

TAP Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Tab. 19.2. Testverfahren bzw. Testbatterien zur Erfassung von Gedächtnisleistungen

Bereich	Verfahren	Referenz
Explizites Gedächtnis	*Wechsler Memory Scale-revised* (WMS-R) – verbal Lern- und Gedächtnistest (LGT-3) – verbal Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* – visuell	Härting et al. (2000) Bäumler (1974) Helmstaedter et al. (2001) Meyers u. Meyers (1995)
Implizites Gedächtnis	Spiegelzeichnen Wortkomplettierungstest	Hömberg (1990) Ems u. Schuri (1991)

tuell-motorischen Fertigkeiten, assoziatives Lernen durch Konditionierungen und nichtassoziatives Lernen durch Habituation und Sensitivierung.

Einen Überblick über **Testverfahren** zur Prüfung von Gedächtnisfunktionen gibt Tab. 19.2.

19.5.3 Exekutive Funktionen

Exekutive Funktionen werden charakterisiert als *highest of cognitive abilities* und umfassen unterschiedliche kognitive Fähigkeiten wie

- kognitive Flexibilität,
- Unterdrückung impulsiver Reaktionen,
- logisch-schlussfolgerndes Denken,
- Strategienentwicklung und Konzeptbildung,

die am ehesten mit dem Oberbegriff der **Handlungsplanung bzw. Handlungsüberwachung** beschrieben werden können.

Auf neuroanatomischer Ebene werden exekutive Funktionen besonders mit dem präfrontalen Kortex in Verbindung gebracht. Da es bisher keine zufrieden stellende Testbatterie für exekutive Funktionen gibt, werden in der neuropsychologischen Funktionsdiagnostik v. a Verfahren verwendet, die **präfrontale Funktionen** messen. Eine Übersicht mit detaillierter Beschreibung solcher Testverfahren findet sich bei Matthes von Cramon und von Cramon (2000).

Neue Studien berichten von deutlichen exekutiven Funktionsdefiziten bei gestörtem Schlaf, so etwa bei Patienten mit primärer Insomnie, obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom oder auch Restless-Legs-Syndrom. Darüber hinaus zeigen Studien an gesunden Probanden, dass sich diese frontal vermittelten Funktionen als besonders vulnerabel gegenüber Schlafentzug erweisen.

Eine Auswahl von **Testverfahren** zur Prüfung von Exekutivfunktionen findet sich in Tab. 19.3 (s. auch Halsband u. Unterrainer 2002).

19.5.4 Wahrnehmung

An erster Stelle der Evaluation der Wahrnehmung steht die Untersuchung der **Gesichtsfeldleistung**, die mit dem entsprechenden Subtest der TAP (Zimmermann u. Fimm 1994) vorgenommen werden kann. Höhere Wahrnehmungsleistungen umfassen das **Erkennen von Objekten und Gesichtern** (Untersuchung von Agnosie und Prosopagnosie). Analog kann die **auditive** Wahrnehmungsleistung auf verschiedenen Verarbeitungsstufen überprüft werden (Hörleistung, Erkennen von vertrauten Geräuschen, Fähigkeit der Unterscheidung von Sprache und nichtsprachlichen auditiven Stimuli) (Bartl-Storck u. Dörner 2004). Zudem kann die Testbatterie zur **visuellen Objekt- und Raumwahrnehmung** (VOSP) (Warrington u. James 1992) herangezogen werden, die mehrere Untertests zur Prüfung parietal assoziierter visueller Wahrnehmungsfunktionen zur Verfügung stellt. Die Untertests »Silhouetten« (Objektwahrnehmung) und »Positionen unterscheiden« (Raumwahrnehmung) ermöglichen es, Störungen der Wahrnehmungsfunktionen, die die Leistung des Figuralgedächtnisses beeinflussen können, auszuschließen.

Tab. 19.3. Testverfahren zur Erfassung von Exekutivfunktionen

Bereich	Verfahren	Autor
Handlungen initiieren und inhibieren	Subtests der TAP: Go/No-Go	Zimmermann u. Fimm (1994)
Kognitive Flexibilität	*Modified Card Sorting Test* (MCST)	Drühe-Wienholdt (1996)
Kognitive Flexibilität	*Trail Making Test* Teil B	Reitan (1958)
Planen und Problemlösen	Turm von Hanoi	Gediga u. Schöttke (1994)

TAP Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

19.5.5 Räumliche Leistungen

Räumliche Leistungen lassen sich einteilen in
- räumlich-perzeptive,
- räumlich-kognitive,
- räumlich-konstruktive und
- räumlich-topographische Leistungen.

Die Evaluation räumlicher Leistungen kann durch Subtests aus Intelligenzmessverfahren, wie z. B. durch den Mosaiktest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R; Tewes 1991) vorgenommen werden. Zudem wurden spezielle Verfahren entwickelt, die zwischen den genannten unterschiedlichen Aspekten der räumlichen Störung differenzieren.

Hierzu gehört die *Birmingham Object Recognition Battery* (BORB; Riddoch u. Humphreys 1992) zur Erfassung räumlich perzeptiver und räumlich kognitiver Leistungen sowie der *VS Visual Spatial Performance Test* (Kerkhoff u. Marquard 1998) für die Evaluation räumlich-perzeptiver Leistungen und räumlicher Gedächtnisleistungen. Die Erfassung räumlich-konstruktiver Leistungen erfolgt meist durch Zeichenaufgaben (Grossmann 1988) oder durch den Mosaiktest, bei dem die zeichnerisch-gestalterische Fähigkeit nicht in das Testergebnis eingeht.

19.6 Neurokognitive Effekte von Psychopharmaka

Beispielhaft werden im Folgenden die bisher erhobenen konsistenten Effekte der wesentlichen psychopharmakologischen Substanzklassen (Antidepressiva, Antipsychotika und Benzodiazepine) auf die kognitive Leistungsfähigkeit dargestellt.

19.6.1 Antidepressiva

Antidepressiva stellen hinsichtlich ihres pharmakologischen Wirkprofils eine heterogene Gruppe dar. Dementsprechend werden bei Studien, in denen die Wirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit gemessen wurde, ebenfalls unterschiedliche Effekte beobachtet.

Von den klassischen **tri- und tetrazyklischen Antidepressiva**, wie auch von dem nichttrizyklischen Antidepressivum Trazodon, wird eine generelle Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit berichtet. Nahezu übereinstimmend kommt es sowohl zu einer Minderung der psychomotorischen Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit wie auch zu einer Schwächung der Gedächtnisfunktionen (Amado-Boccara et al. 1995; Hindmarch 1995). Diese können in Abhängigkeit von den Substanzen jedoch unterschiedlich ausgeprägt sein.

Insbesondere den **anticholinergen und antihistaminergen Wirkungen** dieser Substanzen wird eine wesentliche Rolle im Hinblick auf die kognitive Leistungsminderung zugeschrieben. Die am H_1-Rezeptor angreifende antihistaminerge Wirkung führt zu einer Minderung des Arousals und der Vigilanz und steht somit mit einer allgemeinen Sedation im Zusammenhang (Hindmarch 1995). Der anticholinergen Wirkung wird eher ein spezifischer Effekt auf die Reduktion der Gedächtnisfunktionen, aber auch eine Arousal-mindernde Funktion zugeschrieben (Hindmarch 1995). Das Ausmaß der kognitiven Leistungsminderung ist somit vom Ausmaß der Rezeptoraffinität zu H_1- und cholinergen, speziell muskarinischen Rezeptoren der einzelnen Substanzen abhängig.

Nach **längerfristiger Gabe** (drei Wochen und mehr) im Rahmen einer antidepressiven Therapie waren Aufmerksamkeit und Psychomotorik unter Clomipramin und Doxepin noch reduziert, unter Viloxazin und Maprotilin hingegen verbessert, wobei die Wirkung von Maprotilin mit dem Ansprechen auf die antidepressive Behandlung im Zusammenhang stand. Unter Amitriptylin-Therapie kam es nach anfänglich schlechterer Gedächtnisleistung zu einer Verbesserung des expliziten, nicht aber des impliziten Gedächtnisses nach dreiwöchiger Therapie (Amado-Boccara et al. 1995).

Zu betonen ist in diesem Zusammenhang, dass sowohl die Bewertung der akuten Effekte, insbesondere aber der Langzeiteffekte der Antidepressiva auf die kognitive Leistungsfähigkeit nur schwer vorzunehmen ist, da sie in Interaktion mit der Symptomatik, v. a. der depressionsimmanenten Reduktion der kognitiven Leistung und der bereits diskutierten Abhängigkeit von der psychopathologischen Verbesserung im Rahmen der Therapie, erfolgen muss. Die Mehrzahl der Studien, die von kognitiven Veränderungen bei depressiven Patienten unter längerfristiger Antidepressivagabe berichten, weisen einen Zusammenhang zur klinischen Veränderung (Verbesserung) auf, wenngleich in einigen anderen Studien die kognitive Veränderung unabhängig von der klinischen Wirksamkeit war (Cole et al. 1983). Zudem wird die Vergleichbarkeit der berichteten Resultate durch die unterschiedlichen Dosierungen sowie die unterschiedlichen verwendeten Verfahren zur Evaluation des kognitiven Leistungsbildes bei den depressiven Patienten stark eingeschränkt (Cole et al. 1983).

Im Gegensatz zu den klassischen tri- und tetrazyklischen Antidepressiva werden von Monoaminoxidasehemmern (**MAOI**) keine negativen Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit berichtet (Knegtering et al. 1994; Oxman 1996). Auch selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (**SSRI**) zeigen i. d. R. keine negativen Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Depression (Tollefson u. Holman 1994; Newhouse et al. 2000) und z. T. Verbesserungen bei gesunden Probanden

(Saletu et al. 1991; Hindmarch 1995). Auch für Venlafaxin, einen selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (**SSNRI**), wurde bei gesunden Probanden im Plazebovergleich innerhalb von 2 h nach Applikation eine Verbesserung der Aufmerksamkeit, der Konzentration, der Gedächtnisfunktionen, der Feinmotorik und der Reaktionszeit beobachtet (Saletu et al. 1992). Im Vergleich mit Trimipramin zeigten depressive Patienten, die mit Venlafaxin behandelt wurden, signifikant bessere Leistungen in Funktionen der einfachen, geteilten und komplexen Aufmerksamkeit sowie der Konzentration (Hemmeter et al. 2000).

Bei der Bewertung und dem Vergleich dieser Befunde sind jedoch die gewählte Dosierung der jeweiligen Substanz sowie der Untersuchungszeitpunkt, insbesondere der Abstand zur Gabe des Antidepressivums, zu berücksichtigen. Weitere Einflussfaktoren auf die erhobenen Leistungen können das Alter der Patienten sowie die Güte des Schlafs (Verbesserung durch schlafanstoßende Antidepressiva) und die Wirkung auf die Neurophysiologie des Schlafs (REM-Schlaf-Suppression) sein. Inwieweit sich die REM-Schlaf-Suppression, die unter Behandlung mit den meisten Antidepressiva auftritt, auf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten auswirkt, ist noch nicht geklärt.

19.6.2 Antipsychotika

Seit den 1990-er Jahren werden kognitive Störungen als ein Kernsymptom der Schizophrenie und als wichtige Zielvariablen ihrer Behandlung angesehen.

In der Folge vielfacher Studien und Übersichtsarbeiten konnte ein Konsens darüber erzielt werden, dass **konventionelle Antipsychotika**, trotz guter Wirksamkeit auf die positiven Symptome der Schizophrenie, keine oder eher negative Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit zeigen (Reich 2001).

Im Gegensatz dazu wurden für **atypische Antipsychotika** relativ konsistent Verbesserungen der kognitiven Leistungsfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich mit konventionellen Antipsychotika berichtet (Keefe et al. 1999; Harvey u. Keefe 2001). Die Ergebnisse waren am deutlichsten für die Kategorien

- Wortflüssigkeit,
- Aspekte der Aufmerksamkeit,
- psychomotorische Geschwindigkeit und
- exekutive Funktionen,

während für Gedächtnisleistungen die Unterschiede eher gering ausfielen.

Eine 2004 publizierte Metaanalyse (Mishihara u. Goldberg 2004) konnte zeigen, dass auch konventionelle Antipsychotika, wenngleich in unterschiedlichem Ausmaß, zu einer moderaten **Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit** bei Patienten mit Schizophrenie führen. Verbesserungen wurden dabei in den Bereichen Aufmerksamkeit, sprachliche Leistungen, Gedächtnis und Wahrnehmung gefunden. Nur leichte Verbesserungen zeigten die exekutiven Funktionen. Eine Verschlechterung ergab sich für die Motorik. Es wurden in dieser Metaanalyse keine Einflüsse der Dosierung auf die Verbesserung der Psychopathologie gefunden. Einschränkend wird erwähnt, dass viele der mit konventionellen Antipsychotika durchgeführten Studien zur Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit methodische Mängel aufweisen und deshalb nicht oder nur eingeschränkt in die Metaanalyse einbezogen werden konnten, zudem wird auf die pharmakologische Heterogenität der konventionellen Antipsychotika hingewiesen.

Die Ergebnisse der o. g. Metaanalyse passen auch zu den kürzlich erschienen Resultaten der Analyse der kognitiven Variablen der CATIE-Studie. Hier zeigten sich geringe bis moderate Verbesserungen für alle der untersuchten Substanzen (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon), einschließlich des konventionellen Antipsychotikums Perphenazin, nach 6-monatiger Behandlung. Nach 18-monatiger Behandlung ergab sich sogar eine größere Verbesserung in der mit Perphenazin behandelten Patientengruppe im Vergleich zu den Patienten mit Olanzapin- oder Risperidonbehandlung (Keefe et al. 2007).

Die Ergebnisse der CATIE-Studie zeigen, dass die Effekte der Antipsychotika auf die kognitive Leistungsfähigkeit trotz sehr verschiedener pharmakologischer Wirkprofile überraschend **uniform** sind. Zudem ist festzustellen, dass die erhobenen Verbesserungen vergleichsweise bescheiden und nur von untergeordneter klinischer Relevanz sind. Ein Schluss, der daraus gezogen werden kann, ist, dass sich die Kernsymptomatik der kognitiven Störungen bei Patienten mit Schizophrenie als weitgehend behandlungsresistent auf die bisher etablierten medikamentösen Therapien erweist (Heinrichs 2007). Daraus folgt, dass zwingend neue Wege zur Entwicklung effektiver Medikamente, die die spezifische Verbesserung kognitiver Störungen bei Schizophrenie zum Ziel haben, verfolgt werden müssen (▶ Kap. 51).

19.6.3 Benzodiazepine

Nach der akuten Gabe von klassischen Benzodiazepinen können durchweg **negative Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit** beobachtet werden. Diese sind jedoch insbesondere hinsichtlich der basalen psychomotorischen Funktionen und der Aufmerksamkeitsprozesse von unterschiedlicher Intensität, Qualität und Dauer. Die Gründe für diese Unterschiede liegen in der Dosierung sowie in der Dauer und Art der Metabolisierung der einzelnen Benzodiazepine.

Insbesondere mit steigender Dosierung werden zunehmende kognitive Leistungseinbußen beobachtet.

Diese werden v. a. auf die sedierenden Effekte der Substanzen zurückgeführt (Buffett-Jerrot u. Stewart 2002).

Im Bereich des **Gedächtnisses** führen die meisten Benzodiazepine zu einer Verschlechterung der Abrufleistungen, wobei der Abruf von Gedächtnisinhalten im Minuten- oder Stundenbereich stärker betroffen ist als der unmittelbare Abruf. Dies wird als Hinweis für eine Beeinträchtigung der Konsolidierung sowohl von visuellen wie auch verbalen Lerninhalten gewertet.

Interessanterweise werden vor Einnahme der Benzodiazepine gelernte Inhalte später besser erinnert als ohne Benzodiazepineinnahme. Das Ausmaß der Verbesserung ist dabei abhängig von der Stärke der anterograden Amnesie. Als Erklärung hierfür wird die fehlende Interferenz von neu gelerntem Material mit dem Erinnern des vor der Benzodiazepineinnahme gelernten Materials diskutiert (Krieger et al. 2004).

Mehrere Studien berichten, dass Gedächtnisstörungen nur dann auftreten, wenn Benzodiazepine ihren Plasma-Peak erreicht haben. Zudem zeigte sich, dass manche Benzodiazepine geringere Effekte auf Gedächtnisfunktionen ausüben als andere. So fand sich beispielsweise für Lorazepam eine Beeinträchtigung des impliziten Gedächtnisses, nicht aber für Oxazepam und Diazepam (Buffett-Jerrot u. Stewart 2002).

Auch nach chronischer Benzodiazepingabe lassen sich kognitive Defizite nachweisen (Golombok et al. 1988; Barker et al. 2004). Diese betreffen v. a. visuell-räumliche und visuomotorische Funktionen, psychomotorische Geschwindigkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Lernen und Konzentration (Stewart 2005).

Zudem bleibt die Beeinträchtigung der Aufnahme neuen Materials kurz nach der Einnahme eines Benzodiazepins im Sinne einer retrograden Amnesie auch bei chronischer Benzodiazepineinnahme erhalten und ist nach Absetzen nicht immer vollständig reversibel (Salzmann 2000; Tata et al. 1994).

In einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit zeigte sich zudem, dass Patienten mit langfristiger Benzodiazepineinnahme auch nach Entzug der Substanzen in verschiedenen kognitiven Leistungsbereichen schlechtere Ergebnisse aufweisen als gesunde Probanden (Stewart 2005).

19.7 Ausblick, neue Ansätze und Weiterentwicklungen

Aufgrund der bisher immer noch ungenügenden Effektivität von Psychopharmaka, die durch die Resultate der CATIE-Studie gezeigt wird, sowie der geringen Zahl neu entwickelter, effektiver zentralnervöser Substanzen wurde am *National Institute of Mental Health* (NIMH) das Projekt *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) entwickelt (Marder 2006), das auf die Verbesserung der neurokognitiven Störungen als Kernsymptomatik der **Schizophrenie** fokussiert.

Die kognitiven Störungen der Schizophrenie, die sowohl Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionen umfassen und die auch nach antipsychotischer Behandlung meist noch im Mittel 1,5 Standardabweichungen unter den Leistungen Gesunder liegen, stehen in sehr engem Zusammenhang mit der Remission und der Alltagsfunktionalität dieser Patienten, wobei dieser Zusammenhang enger ist als der zur klinischen Symptomatik.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen ist das Ziel von MATRICS die Entwicklung und Anwendung einer neuropsychologischen Testbatterie für klinische Studien, die systematische Testung von neurobiologischen Targetsubstanzen für die Verbesserung der Kognition bei Schizophrenie und die Entwicklung des besten Studiendesigns für die Überprüfung einer Substanz, die die Kognition bei Schizophrenie verbessert, entweder als Add-on-Medikation oder als Broad-spectrum-Substanz zur Behandlung der Kognition und der psychotischen Symptomatik.

Im Rahmen eines zweijährigen Selektionsprozesses wurden aus ca. 90 **Tests zur Leistungserfassung** zehn ausgewählt, die die Kategorien
- Verarbeitungsgeschwindigkeit,
- Aufmerksamkeit,
- Arbeitsgedächtnis,
- verbales und nonverbales Gedächtnis,
- verbales und visuelles Lernen,
- Problemlösen und
- *social cognition*

umfassen und in ihrer gesamten Bearbeitung 63,5 min dauern (Marder 2006).

Als **neurobiologische Targetsubstanzen** wurden im Rahmen einer Konsensus-Konferenz neun Substanzklassen ausgewählt, die in der Folge sehr strategisch hinsichtlich der Verbesserung der kognitiven Störungen und der Alltagsfunktionalität abgetestet werden sollen (Tamminga 2006; Marder 2006):
1. α-nikotinische Rezeptoragonisten,
2. Dopamin-D_1-Rezeptoragonisten,
3. AMPA-Glutamatrezeptoragonisten,
4. α_2-adrenerge Rezeptoragonisten,
5. NMDA-Glutamatrezeptoragonisten,
6. metabotrope NMDA-Glutamatrezeptoragonisten,
7. Glycinwiederaufnahmehemmer,
8. M_1-muskarinische Rezeptoragonisten,
9. selektive $GABA_A$-Rezeptorsubunit-Agonisten.

Für affektive Erkrankungen, insbesondere für die **Depression**, wird ein ähnlicher Ansatz bisher nicht verfolgt. Aufgrund der engen Verbindung zwischen kognitiven Leistungseinbußen und Störungen der Alltagsfunktionalität

sowie der guten Kenntnis der neurobiologischen Grundlagen der Depression erscheint auch bei affektiven Störungen ein analoger Ansatz viel versprechend.

Hier ist insbesondere die zunehmende Kenntnis über die neuropsychologischen Wirkungen der Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (**HPA-Achse**) zu nennen (Lupien u. McEwen 1997; Wagner u. Born 2004), die über die Wirkung auf hippokampale Gluco- und Mineralokortikoidrezeptoren Effekte sowohl auf Aufmerksamkeits- wie auch Gedächtnisfunktionen zeigen. In diesem Zusammenhang ist besonders interessant, dass sich die bei Depression gestörte Regulationsfunktion der HPA-Achse unter der Behandlung mit einzelnen Antidepressiva (Moclobemid, Amitriptylin, Trimipramin, Mirtazapin) verbessert, indem sich die Sekretion von ACTH und Kortisol im Dexamethason-Suppressionstest (DST), wie auch im kombinierten Dex-CRH-Stimulationstest, der Sekretion gesunder Probanden annähert (Holsboer-Trachsler et al. 1994; Heuser et al. 1996; Deuschle et al. 1997).

Die unter der Behandlung mit Antidepressiva beobachteten Effekte auf kognitive Funktionen könnten somit durch deren Wirkung auf die Aktivität der HPA-Achse moduliert werden.

Die bereits bekannten neurokognitiven Wirkungen einzelner mit der Aktivität der HPA-Achse assoziierter Substanzen könnten somit die Grundlage für einen neuen Angriffspunkt zur spezifischen Behandlung kognitiver Störungen bei Depression wie auch zur Entwicklung neuer antidepressiv wirksamer Substanzen liefern.

Literatur

Amado-Boccara I, Gougoulis N, Poirier Littre MF, Galinowski A, Loo H (1995) Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. Neurosci Biobehav Rev 19: 479–493
Andreasen NC (1997) Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. Science 275: 1586–1593
Bartl-Storck C, Dörner D (2004) Der »kognitive Kern« der Neuropsychologie. Kognitive, motivationale und emotionale Variablen in der neuropsychologischen Diagnostik. In: Lautenbacher S, Gaugel S (Hrsg) Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 44–65
Bäumler G (1974) Lern- und Gedächtnistest (LGT-3). Hogrefe, Göttingen
Bäumler G (1985) Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Hogrefe, Göttingen
Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M et al (2004) Persistence of cognitive effects of long term benzodiazepin use: a meta-analysis. CNS Drugs 18: 37–48
Brickenkamp R (1994) Der Test d2. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test, 8. Aufl. Hogrefe, Göttingen
Buffett-Jerrot SE, Stewart SH (2002) Cognitive and sedative effects of the benzodiazepin use. Curr Pharm Des. 8: 45–58
Caine ED, Joynt RJ (1986) Neuropsychiatry … again. Arch Neurol 43: 325–327
Cole JO, Braconnier E, Salomon M, Dessain E (1983) Tricyclic use in the cognitively impaired elderly. J Clin Psychiatry 44(9): 14–19
Daum I, Ackermann H (1997) Nondeclarative memory – neuropsychological findings and neuroanatomic principles. Fortschr Neurol Psychiatr 65: 122–132
Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (2002) Neuropsychopharmacology. Williams & Wilkins, Philadelphia; PA
Deuschle M, Schmider J, Weber B et al (1997) Pulse-dosing and conventional application of doxepin: effects on psychopathology and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system. J Clin Psychopharmacol 17(3): 156–160
Drühe-Wienholt CM (1996) Der veränderte Wisconsin Kartensortiertest und seine Relevanz für neuropsychologische Diagnostik und Therapie. Hänsel-Hohenhausen, Egelsbach
Ems M, Schuri U (1991) Wort-Komplettierungstest. EKN-Materialien für die Rehabilitation, München
Gediga G, Schöttke H (1994) Turm von Hanoi – TvH. In: Hänsgen K-D (Hrsg) Hogrefe Testsystem (HTS). Hogrefe, Göttingen
Goldstein G, Shemansky WJ (1995) Influences on cognitive heterogeneity in schizophrenia. Schizophr Res 18: 59-69
Golombok S, Moodley P, Lader M (1988) Cognitive impairment in long term bonzodiazepine users. Psychol Med 18: 365–374
Griesinger W (1845) Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studierende. Krabbe, Stuttgart
Grossmann M (1988) Drawing deficits in brain-dmaged patients' freehand pictures. Brain Cogn 8:189–205
Halsband U, Unterrainer J (2002) Neuropsychologische Funktionsdiagnostik. In: Stieglitz RD, Baumann U, Freyberger HJ (eds) Psychodiagnostik in Klinischer Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie. Thieme, Stuttgart, S 159–168
Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J (2000) Wechsler Gedächtnis Test – Revidierte Fassung (WMS-R). Huber, Bern
Harvey PD, Keefe RSE (2001) Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 158: 176–184
Heinrichs RW (2007) Cognitive improvement in response to antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 64: 631–632
Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology 12: 426–445
Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001) VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Beltz, Göttingen
Hemmeter U, Brüderlin U, Hatzinger M, Annen B, Holsboer-Trachsler E (2000) Short term and long term effects of venlafaxine and trimipramine on cognitive psychomotor performance in patients with major depression. Eur Neuropsychopharmacol 10(Suppl 3): S243
Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U et al (1996) Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. Am J Psychiatry 153(1): 93–99
Hindmarch I (1995) The behavioral toxicity of the selective serotonin reuptake inhibitors. Int Clin Psychopharmacol 9(Suppl 4): 13–17
Hömberg V (1990) NTC-Mirror Tracking Device (Manual). Neurologisches Therapiezentrum, Universität Düsseldorf
Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V (1994) Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment – neurobiological and psychometric assessment of course. J Psychiatr Res 28 (4): 381–399
Kandel ER (1998) A new intellectual framework for psychiatry. Am J Psychiatry 155: 457–469
Karnath HO, Thier P (Hrsg) (2003) Neuropsychologie. Springer, Berlin Heidelberg New York

Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Liebermann JA (1999) The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia. A review and meta-analysis. Schizophr Bull 25: 201–222

Keefe RS, Bilder RM, Davis SM et al (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patiens with schizophrenia in the CATIE trial. Arch Gen Psychiatry 64: 633–647

Kerkhoff G, Marquard C (1998) Standardized analysis of visual spatial perception with VS. Neuropsychol Rehab 8: 171–189

Knegtering H, Eyck M, Huysman A (1994) Effect of antidepressants on cognitive function of elderly patients. A review. Drugs Aging 5(3): 192–199

Krieger S, Lis S, Meyer-Lindenberg A (2004) Neuropsychologische Aspekte der Therapie mit Psychopharmaka In: Lautenbacher S, Gaugel S (Hrsg) Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 7–26

Lautenbacher S (2004) In: Lautenbacher S, Gaugel S (Hrsg) Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 2–5

Lupien SJ, McEwen BS (1997) The acute effects of corticostroids on cognition: integration of animal and human model studies. Brain Res Rev 24: 1–27

Marder SR (2006) The NIMH-MATRICS project for developing cognition-enhancing agents for schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci 8(1): 109–113

Matthes von Cramon G, von Cramon DY (2000) Störungen exekutiver Funktionen. In: Sturm W, Hermann M, Wallesch CW (Hrsg) Klinische Neuropsychologie. Swets & Zeitlinger, Lisse/NL, S 392–410

Meyers JE, Meyers KR (1995) Rey Complex Figure Test and recognition trial: professional manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL

Mishihara AL, Goldberg T (2004) A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment ion cognition in schizophrenia: opening a closed book. Biol Psychiatry 55: 1013–1022

Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batzar ED, Clary CM (2000) A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. J Clin Psychiatry 61(8): 559–568

Oswald WD, Roth E (1987) Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Hogrefe, Göttingen

Oxman TE (1996) Antidepressants and cognitive impairment in the elderly. J Clin Psychiatry 57(Suppl 5): 38–44

Posner MI, DiGirolamo GJ (1999) Attention in cognitive neuroscience. In: Gazzaniga MS (ed) The new cognitive neurosciences. MIT Press, Cambridge, MA, pp 623–631

Preilowski B (2004) Entwicklung und Stand der Psychiatrie und der Neuropsychologie. In: Lautenbacher S, Gaugel S (Hrsg) Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 7–26

Reich B (2001) Moderne Schizophreniebehandlung, Verbesserung der kognitiven Funktionen. Fundamenta Psychiatrica 2: 51–53

Reitan RM (1958) Validity of the trailmaking test as an indication of organic brain damage. Percept Motor Skills 8: 271–276

Riddoch MJ, Humphreys GW (1992) BORB: Birmingham object recognition battery. Lawrence Erlbaum, Hove

Robinson AL, Heaton RK, Lehman RAW, Stilson DW (1980) The utility of the Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. J Consult Clin Psychol 48: 605–614

Saletu B, Frey R, Krupka M, Anderer P, Grunberger J, See WR (1991) Sleep laboratory studies on the single-dose effects of serotonin reuptake inhibitors paroxetine and fluoxetine on human sleep and awakening qualities. Sleep 14(5): 439–447

Saletu B, Grunberger J, Anderer P, Kinzmayer L, Semlitsch HV, Magni G (1992) Pharmacodynamics of venlafaxine evaluated by EEG, brain mapping, psychometry and psychophysiology. Br J Clin Pharmacol 33(6): 598–601

Salzman C (2000) Cognitive impairment after benzodiazepine discontinuation. J Clin Psychopharmacol 20: 99

Schuhfried G (1996a) Determinationstest-Computerprogramm. Schuhfried, Mödling

Schuhfried G (1996b) Reaktionstest-Computerprogramm. Schuhfried, Mödling

Seaton BE, Goldstein G, Allen DN (2001) Sources of heterogeneity in schizophrenia: the role of neuropsychological functioning. Neuropsychol Rev 11: 45–67

Sharma T, Harvey P (eds) (2000) Cognition in schizophrenia. Oxford University Press, New York

Spitzer M (1997) Neuronale Netzwerke und Psychopathologie. Nervenarzt 68: 21–37

Squire LR (1986) Mechanisms of memory. Science 232: 1612–1619

Stewart SA (2005) The effects of benzodiazepines on cogntion. J Clin Psychiatry 66(Suppl 2): 9–12

Stroop J (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 18: 643–661

Sturm W, Herrmann M, Wallesch C-W (Hrsg) (2000) Klinische Neuropsychologie. Swets & Zeitlinger, Lisse/NL

Tamminga CA (2006) The neurobiology of cognition in schizophrenia. J Clin Psychiatry 67(9): e11

Tata PR, Rollings J, Collins M et al (1994) Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine users. Psychol Med 24: 203–213

Tewes U (1991) Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. Huber, Bern

Tollefson GD, Holman SL (1994) How long to onset of antidepressant action: a meta-analysis of patients treated with fluoxetin or placebo. Int Clin Psychopharmacol 9(4): 245–250

Van Zomeren AH, Brouwer WH (1994) Clinical neuropsychology of attention. Oxford University Press, New York

von Cramon DY, Mai N, Ziegler W (1995) Neuropsychologische Diagnostik. Chapman & Hall, London

Wagner U, Born J (2004) Psychoneuroendokrine Aspekte neuropsychologischer Funktionen: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. In: Lautenbacher S, Gaugel S (Hrsg) Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 123–146

Warrington EK, James M (1992) VOSP – Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung. Thames Valley Test Company, Bury St. Edmunds, UK (Deutsche Übersetzung)

Weickert TW, Goldberg TE (2000) Neuropsychologie der Schizophrenie. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg) Schizophrenie und affektive Störungen. Psychiatrie der Gegenwart, Bd 5. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 163–180

Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E (1999) Neuropsychological differential diagnosis. Swets & Zeitlinger, Lisse/NL

Zihl J, Münzel K (2004) Der Beitrag der Neuropsychologie für die Psychiatrie. In: Lautenbacher S, Gaugel S (Hrsg) Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 27–42

Zihl J, Grön G, Brunnauer A (1998) Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. Acta Psychiatr Scand 97: 351–357

Zimmermann P, Fimm B (1994) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Psytest, Herzogenrath

20 Genetische Epidemiologie

Petra Franke und Wolfgang Maier

20.1 Epidemiologie und Genetik

Epidemiologie befasst sich allgemein mit der Ausbreitung von Erkrankungen des Menschen unter Berücksichtigung prädisponierender Bedingungsfaktoren. Essenzielle Elemente der epidemiologischen Forschung beobachten innerhalb einer definierten Population die Interaktionen zwischen Individuen, pathogenen (biologischen) Faktoren (z. B. Infektionen, Genmutationen, Noxen, Stressoren) und Umgebungsfaktoren (z. B. Bevölkerungsstruktur, Lebensraum und -qualität, Sozialgefüge); diese bilden das so genannte **epidemiologische Dreieck**. Von besonderem Interesse ist die Erstellung von Zusammenhängen zwischen der individuellen Exposition gegenüber biologischen Risikofaktoren und dem daraus resultierenden Gesundheitszustand bzw. des Erkrankungsverlaufs. Das Ziel epidemiologischer Forschung liegt daher in der Entwicklung und Evaluation präventiver Maßnahmen zur Optimierung der medizinischen Versorgung und Verbesserung der öffentlichen Gesundheitspflege.

Parallel zur Entstehung epidemiologischer Fragestellungen führten seit dem 19. Jahrhundert grundlegende Entdeckungen im Bereich der Humangenetik (Khoury 1983, S. 4ff) zu neuen Erkenntnissen bezüglich der Ätiologie einer Reihe von Erkrankungen. Mutationen interagieren mit Umweltfaktoren und bilden die Basis für die genetische Variationsbreite einer Population, welche den Genotyp eines Individuums charakterisieren und das Erscheinungsbild (Phänotyp) eines Individuums beeinflussen können.

Die Annäherung von Epidemiologie und Genetik erfolgte seit Mitte der 1950-er Jahre zum einen durch epidemiologisch interessierte genetische Forscher und zum anderen durch genetisch orientierte Epidemiologen, deren Methodik zur Datenerhebung und statistischen Auswertung deutliche Parallelen aufwies. Zunächst als Unterdisziplin der allgemeinen Epidemiologie, wuchs die Forschungsrichtung der genetischen Epidemiologie in den vergangenen 30 Jahren durch die wachsenden Kenntnisse auf dem Gebiet der Molekulargenetik zu einem eigenständigen Forschungsfeld heran. Psychiatrische Erkrankungen bilden dabei einen Schwerpunkt.

Box

Was ist genetische Epidemiologie?

Morton und Chung (1978) haben den Begriff »genetische Epidemiologie« erstmals erwähnt und verstehen darunter die Erforschung erblicher Krankheitsursachen in der Allgemeinbevölkerung. Darüber hinaus beschäftigt sich die genetische Epidemiologie mit der Untersuchung von Familienangehörigen, um genetische Ursachen familiärer Ähnlichkeit zu identifizieren. Ein weiterer Schwerpunkt der genetischen Epidemiologie liegt in der Erforschung von Determinanten von Gen-Umwelt-Interaktionen bezüglich des Phänotyps von Erkrankungen.

Da eine Reihe von statistischen Methoden der allgemeinen Epidemiologie auch für das Verständnis und die Interpretation genetisch-epidemiologischer Daten Verwendung finden, werden diese zunächst in ihrer Relevanz für psychiatrische Erkrankungen dargestellt.

20.2 Epidemiologische Methoden

Methodisch wird unterschieden zwischen deskriptiven (Auftreten von bestimmten Erkrankungen), analytischen (Identifikation von Krankheitsursachen) und experimentellen epidemiologischen Ansätzen (Interventionen, um den Ausbruch einer Erkrankung zu verhindern oder den Verlauf zu modifizieren).

20.2.1 Deskriptive Epidemiologie

Gegenstand der deskriptiven Epidemiologie ist die Erfassung der Häufigkeit von psychiatrischen Erkrankungen
- im Rahmen einer Querschnittserhebung der Bevölkerung (z. B. *National Comorbidity Survey*; Kessler et al. 1994) oder
- in Form prospektiver Verlaufsuntersuchungen (10-Länder-Vergleich der Schizophrenie-Inzidenz; Jablensky et al. 1992).

Am häufigsten werden die Maße Prävalenz und Inzidenz verwendet, die eine Schätzung der Morbidität in einer bestimmten Population zu definierten Zeitpunkten erlauben.

Prävalenz

Allgemein erfasst die Prävalenz Neuerkrankungen und chronische Störungsbilder von einer bestimmten psychiatrischen Erkrankung im Verhältnis zum Vorkommen dieser Erkrankung innerhalb einer Gruppe von 1000 Risikopersonen der Gesamtbevölkerung. Die **Punktprävalenz** bezieht sich dabei nur auf den Anteil manifest kranker Individuen zu einem bestimmten Zeitpunkt in Relation zu 1000 Risikopersonen der Gesamtbevölkerung (z. B. 6-Monats-Prävalenz), während die **Lebenszeitprävalenz** auch die Häufigkeit der zum Erhebungszeitpunkt asymptomatischen psychiatrischen Erkrankungen berücksichtigt. Bei typischerweise chronischen psychiatrischen Erkrankungen, wie der Schizophrenie, liegen Punktprävalenz und Lebenszeitprävalenz häufig nahe beieinander.

Im Rahmen der genetischen Epidemiologie sind insbesondere **Populationsprävalenzen** (Tab. 20.1) psychiatrischer Erkrankungen von Interesse, da diese die Grundlage für Schätzungen des familiären Wiederholungsrisikos (λ) psychiatrischer Erkrankungen in der Bevölkerung darstellen (Risch 1990).

▣ **Tab. 20.1.** Populationsprävalenzen häufiger psychiatrischer Erkrankungen. (Nach Merikangas 2002)

Erkrankung	Populationsprävalenz
Schizophrenie	1%
Depression	10%
Bipolare Störung	1%
Substanzmissbrauch	12%

▣ **Tab. 20.2.** Schema als Grundlage zur Abschätzung des Erkrankungsrisikos. (Nach Jablensky 2002)

Risikofaktor (z. B. bestimmte Allelfrequenz)	**Erkrankte »Fälle«**	**Nichterkrankte »Kontrollen«**	**Gesamt**
Vorhanden	a	b	a + b
Nicht vorhanden	c	d	c + d
Gesamt	a + c	b + d	a + b + c + d

Inzidenz

Die Inzidenz erfasst die primäre Morbidität, indem die Rate von Neuerkrankungen einer bestimmten psychiatrischen Störung bezogen auf eine definierte Bevölkerungseinheit (z. B. 100.000 Risikopersonen) über einen festgelegten Zeitraum (z. B. 5 Jahre) geschätzt wird (▣ Tab. 20.2).

Die Schätzung der Inzidenz einer psychiatrischen Erkrankung ist insbesondere abhängig von der genauen **Erfassung des Krankheitsbeginns**, was im Fall schizophrener Erkrankungen durch eine lange und unspezifische Prodromalphase erschwert ist. Hilfreich ist in diesem Zusammenhang deshalb die Festlegung operationalisierter Kriterien (z. B. erster Kontakt zu Beratungsstellen, Hausarzt).

20.2.2 Analytische Epidemiologie

Analytisch-epidemiologische Studien tragen dazu bei, den Grad des Zusammenhangs zwischen einem Risikofaktor und dem Auftreten einer Erkrankung abzuschätzen. Je nach der zugrunde liegenden Fragestellung stehen unterschiedliche **Studiendesigns** zur Auswahl:

- Fall-Kontroll-Studien (hypothesengeleitete Untersuchung spezifischer Risikofaktoren),
- Kohortenstudien (prospektive oder retrospektive longitudinale Verlaufsstudien) und
- Studien, die sich mit der Verbreitung von Erkrankungen unter Berücksichtigung der räumlich-zeitlichen Gesichtspunkte befassen (z. B. Beobachtung einer überzufälligen Häufung schizophrener Erkrankungen unter den im Winter Geborenen; Torrey et al. 1996).

Fall-Kontroll-Studien sind insbesondere im Bereich der genetischen Epidemiologie von Bedeutung, da sich über das Vorkommen einer bestimmten Allelfrequenz oder eines Genotyps bei einer bestimmten Erkrankung das Erkrankungsrisiko bestimmen lässt (▶ 20.3.2, Assoziationsstudien). Hierzu stehen mehrere Berechnungsverfahren zur Verfügung: Relatives Risiko, Odds-Ratio, attribuierbares Risiko und Erkrankungsrisiko. Relatives Risiko und Odds-Ratio sind Wahrscheinlichkeitsmaße, die üblicherweise im Zusammenhang mit einem Konfidenzintervall (CI) angegeben werden. Das Konfidenzintervall ist abhängig vom Stichprobenumfang und der Effektstärke des Risikofaktors.

Relatives Risiko

Das relative Risiko (RR) beschreibt das Verhältnis des Auftretens einer Erkrankung bei Personen mit einem mutmaßlichen genetischen Risikofaktor im Vergleich zum Risiko von nichterkrankten Personen.

$$RR = \frac{a/(c+d)}{c/(a+b)}$$

In der genetischen Epidemiologie versteht man unter dem relativen Risiko (λ_R) das Wiederholungsrisiko eines Angehörigen einer erkrankten Person in Relation zum Risiko der Allgemeinbevölkerung. Je nach Verwandtschaftsverhältnis kann das relative Risiko für Geschwister (λ_S) und für Kinder (λ_O) errechnet werden. Für Geschwister von schizophrenen Patienten wird λ_S auf 8,6 geschätzt. Im Vergleich hierzu liegt λ_S bei klassischen monogenen Erkrankungen wie der zystischen Fibrose mit 500 wesentlich höher (Lander u. Schork 1994).

Odds-Ratio

Eine vereinfachte Näherung des relativen Risikos ist die Odds-Ratio (OR), die besonders zur Abschätzung des Erkrankungsrisikos für seltene Erkrankungen verwendet werden kann.

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Attribuierbares Risiko – ätiologische Fraktion

Das attribuierbare Risiko (AR) oder die »**ätiologische Fraktion**« (ÄF) im Sinne der genetischen Epidemiologie schätzt das Gewicht eines (genetischen) Risikofaktors (z. B. einer bestimmten Genvariante) für die Ätiologie einer Erkrankung ab (Yang et al. 2003).

Abhängig von der Häufigkeit der Risikoträger und auftretender Erkrankungen in der Bevölkerung kann ein bestimmtes Allel zwar ein geringes relatives Risiko aufweisen, jedoch durchaus einen substanziellen Einfluss innerhalb der Bevölkerung ausüben (z. B. bei sehr häufigen Erkrankungen). Umgekehrt kann ein Allel mit

einem hohen relativen Risiko auf eher seltene Erkrankungen beschränkt sein.

$$AR = \frac{\text{Inzidenz}_{\text{Gesamtbevölkerung}} - \text{Inzidenz}_{\text{Personen ohne Risikoallel}}}{\text{Inzidenz}_{\text{Gesamtbevölkerung}}}$$

20.2.3 Experimentelle Epidemiologie

Es werden experimentelle, quasiexperimentelle und nichtexperimentelle epidemiologische Studien unterschieden (Tohen et al. 2000). Der experimentelle epidemiologische Studientyp vergleicht innerhalb eines bestimmten Zeitraums eine definierte Probandengruppe mit einem spezifischen Risikofaktor mit einer Probandengruppe, die nicht den fraglichen Risikofaktor trägt, hinsichtlich Krankheitsverlauf, Therapieresponse und Prognose (z. B. Alkoholverträglichkeit und Verlaufsuntersuchungen bei Kindern alkoholabhängiger Eltern in Relation zu potenziellen genetischen Risikofaktoren; Schuckit et al. 1999).

Experimentelle oder quasiexperimentelle epidemiologische Studien im Bereich der genetischen Epidemiologie können zukünftig eine größere Rolle spielen. Unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Datenlage werden sie in diesem Kapitel allerdings nicht detaillierter besprochen.

20.3 Genetische Epidemiologie psychiatrischer Erkrankungen

Nach bisheriger Erkenntnis unterliegt eine Reihe von psychiatrischen Krankheitsbildern genetischen Einflüssen (z. B. Schizophrenie, bipolare Störungen, Abhängigkeitserkankungen, spät beginnende Form der Alzheimer-Demenz). Die Ätiologie psychiatrischer Erkrankungen ist multifaktoriell bedingt: mutmaßlich interagieren **genetische Faktoren** (*genome*) mit einer Reihe von **Umweltfaktoren** (*envirome*; Anthony et al. 1995), wie beispielsweise familiäre Stressoren, intrauterine Noxen, Geburtskomplikationen, Erziehungsstile, belastende Lebensereignisse oder sozialer Kontext.

Genetisch-epidemiologische Forschungsstrategien umfassen daher zum einen Studien auf der Verhaltensebene und dienen der allgemeinen Suche nach unspezifischen genetischen oder umgebungsbezogenen Einflüssen auf den klinischen Phänotyp psychiatrischer Erkrankungen (**quantitatives genetisches Studiendesign**). Darüber hinaus versuchen molekulargenetische Studienansätze auf direkterem Weg, spezifische Genvarianten, die an Entstehung, Verlauf und Prognose psychiatrischer Erkrankungen beteiligt sind, zu identifizieren (**molekulargenetisches Studiendesign**).

20.3.1 Quantitative genetische Studien

Hierunter werden typischerweise Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien subsumiert. Jeder der drei Studientypen besitzt gewisse Vor- und Nachteile bezüglich der Interpretation genetischer Fragestellungen. Durch die kombinierte Anwendung der Studiendesigns kann die Aussagekraft quantitativer genetischer Studien erhöht werden.

Familienstudien

Im Zentrum einer Familienstudie steht ein Individuum, das an einer bestimmten psychiatrischen Erkrankung leidet (Proband) und mittels standardisierter psychiatrischer Diagnostik (z. B. nach ICD-10) und spezifischen Interviews (z. B. SADS-LA: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Lifetime version modified for the study of anxiety disorders*) als »erkrankt« identifiziert wurde. Die Rekrutierung erfolgt systematisch und konsekutiv (z. B. im Rahmen stationärer Aufnahmen für eine bestimmte Behandlung). Ausgehend von diesem **Indexprobanden** werden dessen Angehörige ebenfalls hinsichtlich des Vorkommens psychiatrischer Erkrankungen untersucht (Merikangas u. Swendsen 1997). Die Diagnostik der Angehörigen kann zum einen direkt durch das gleiche Interview, das auch der Indexproband erhielt, erfolgen, und/oder indirekt durch Einholung von Informationen von anderen Verwandten (sog. **FHI-Methode**, *family history information*; Andreasen et al. 1986). Für genetische, epidemiologische und nosologische Fragestellungen ist der diagnostische Status eines Probanden in einer Familienstudie von entscheidender Bedeutung (▶ 20.3.2, Kopplungsstudien), sodass die Einbeziehung sämtlicher Informationsquellen über einen Probanden favorisiert werden sollte (sog. **Best-estimate-Diagnosen**; Leckman et al. 1982).

Am häufigsten beziehen sich Daten einer Familienstudie auf **Angehörige 1. Grades** (Eltern, Geschwister und Kinder) des Indexprobanden, da diese in der Regel den stärksten Bezug zum Patienten haben und die Rekrutierung dadurch erleichtert wird. Die Aussagekraft einer Familienstudie lässt sich optimieren, wenn auch Angehörige 2. und 3. Grades in die Studie einbezogen werden können. Die Häufigkeit des Vorkommens psychiatrischer Erkrankungen bei Angehörigen von Patienten wird mit dem einer Kontrollgruppe und deren Angehörigen verglichen. Die Indexprobanden der Kontrollgruppe sollten idealerweise systematisch aus der Bevölkerungsschicht rekrutiert werden, aus der auch die Patientengruppe stammt (z. B. durch Parallelisierung bezüglich Alter, Einkommensverhältnissen, Bildungsstand der Herkunftsfamilie).

Der Vorteil einer Familienstudie liegt vorwiegend in der relativ einfachen Durchführbarkeit und der psychopathologischen Charakterisierung der Stichprobe, insbe-

sondere dann, wenn Informationen der Angehörigen über die FHI-Methode gewonnen werden. Anhand einer Familienstudie kann nachgewiesen werden, ob eine psychiatrische Erkrankung familiär gehäuft auftritt. Da Angehörige 1. Grades jedoch nicht nur gemeinsame Gene, sondern auch in der Regel die gleichen Umgebungsfaktoren teilen, ist es allein durch Familienstudien nicht möglich, genetische von umgebungsbezogenen Faktoren, die zur erhöhten familiären Auftretenswahrscheinlichkeit einer psychiatrischen Erkrankung beitragen, zu unterscheiden.

Das Hinzuziehen von Daten über **Angehörige 2. und 3. Grades** kann deshalb hinsichtlich der Frage nach *genome* oder *envirome* hilfreich sein; ein endgültiger Beweis kann durch Familienstudien jedoch nicht erbracht werden. Tritt z. B. eine psychiatrische Erkrankung häufiger bei Angehörigen 1. Grades eines Probanden auf, während sie bei Angehörigen 2. und 3. Grades praktisch nicht vorkommt, sprechen mehr Indizien dafür, dass die in Frage kommende Erkrankung durch umgebungsbedingte Faktoren erklärt werden kann. Der relative Gewinn an Aussagekraft einer Familienstudie durch Daten von Angehörigen 2. und 3. Grades sollte jedoch stets in Beziehung gesetzt werden zur Durchführbarkeit einer solchen Studie (z. B. kann es bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen bereits erhebliche Schwierigkeiten bereiten, Angehörige 1. Grades für eine Studienteilnahme zu motivieren).

Zwillingsstudien

In Zwillingsstudien werden die Erkrankungsraten für psychiatrische Störungen zwischen **monozygoten** Zwillingen (MZ) und **dizygoten Zwillingen** (DZ) verglichen. Da sich DZ hinsichtlich genetischer Merkmale nicht von »normalen« Geschwistern unterscheiden (50% gemeinsame Gene), während MZ zu 100% identische Gene besitzen, kann das Ausmaß der Übereinstimmung bei MZ im Vergleich zu DZ als richtungweisend bei der Frage nach einer genetischen oder umgebungsbezogenen Ätiologie psychiatrischer Erkrankungen gelten (Kendler 1993). Hinsichtlich umgebungsbezogener Faktoren werden im Zwillingsstudiendesign zwei Faktoren unterschieden:

1. Umgebungsfaktoren, die beiden Zwillingen gemeinsam sind (z. B. Bildungsstand, Erziehungsstil, Religiosität des Elternhauses), und
2. individuelle Umgebungsfaktoren, die speziell nur einen Zwilling betreffen (z. B. bestimmte Lebensereignisse).

Spezifische individuelle Umgebungsfaktoren sind wirksam, wenn die Korrelation bei MZ, die in der gleichen Umgebung aufgewachsen sind und sich bezüglich des klinischen Phänotyps unterscheiden, bei weniger als 1,0 liegt.

Das Ausmaß der Übereinstimmung bei Zwillingsstudien wird durch Konkordanzraten ausgedrückt, die für MZ und DZ separat berechnet werden (Tab. 20.3). Man unterscheidet die **Paarkonkordanz** von der **Probandenkonkordanz.** Der Vorteil der Probandenkonkordanzrate liegt darin, dass sie mit den empirischen Wiederholungsziffern aus Familienstudien vergleichbar ist (Propping 1989).

Sind die Konkordanzraten bezüglich einer psychiatrischen Erkrankung bei MZ und DZ annähernd identisch, so wird dies als Indikator für die Wirksamkeit gemeinsamer umgebungsbezogener Variablen hinsichtlich der Ätiologie einer Erkrankung gewertet. Unterscheiden sich jedoch die Konkordanzraten nach dem Grad der genetischen Übereinstimmung (Konkordanz MZ > Konkordanz DZ), liegt eine genetische Ätiologie der untersuchten Erkrankung nahe.

Neben den Konkordanzraten werden zudem weitere varianzanalytische statistische Verfahren zur Abschätzung genetischer und umgebungsbezogener Anteile zur Ähnlichkeit von Zwillingen herangezogen (Khoury 1983, S. 200ff). Kategoriale Merkmale wie z. B. eine bestimmte Diagnose, anhand derer die Ähnlichkeit von Zwillingen betrachtet wird, sind Ausdruck einer bestimmten Anfälligkeit oder **Vulnerabilität**, die einer kontinuierlichen Normalverteilung in der Allgemeinbevölkerung zugrunde liegt (sog. **Vulnerabilitäts-Schwellenwert-Modell**). Individuelle Unterschiede in der Vulnerabilität können drei Ursachen haben:

1. Additive genetische Effekte (A) – bedingt durch Gene, deren allelische Effekte sich summieren,
2. Effekte der gemeinsamen Umgebung (C) – bedingt durch alle Umgebungseinflüsse, die jeden Probanden der Zwillingspaare gleichermaßen betreffen (z. B. sozialer Status),

Tab. 20.3. Konkordanzraten verschiedener psychiatrischer Erkrankungen

Erkrankung	Studie	Konkordanz MZ	Konkordanz DZ
Schizophrenie	Moldin u. Gottesman 1997	46%	14%
Alzheimer-Demenz, später Erkrankungsbeginn	Bergem et al. 1997	83%	46%
Vaskuläre Demenz	Bergem et al. 1997	29%	29%
Alkoholabhängigkeit	Prescott u. Kendler 1999	68%	47%
Alkoholmissbrauch	Prescott u. Kendler 1999	73%	59%

MZ monozygote Zwillinge, *DZ* dizygote Zwillinge

3. Effekte der spezifischen Umgebung (E) – alle verbleibenden Umgebungsfaktoren, von denen nicht beide Probanden der Zwillingspaare betroffen sind (einschließlich Messfehler).

Das Modell wird wiedergegeben durch die Gleichung

$$Vx = h^2 + c^2 + e^2$$

Eine der Grundvoraussetzungen von Zwillingsstudien ist u. a. die Annahme, dass sich MZ und DZ hinsichtlich der wirksamen Umgebungseinflüsse nicht unterscheiden (so genannte *equal environment assumption*). Unter anderem ist die Aussagekraft von Zwillingsstudien abhängig von der Repräsentativität der untersuchten Zwillingspaare und damit vom Rekrutierungsmodus. Methodisch am besten sind **populationsbasierte Zwillingserhebungen** auf der Grundlage eines allgemeinen Zwillingsregisters. Die Prävalenz der untersuchten psychiatrischen Erkrankung im Zwillingsdesign sollte in Relation zur allgemeinen Populationsprävalenz gesetzt werden. Darüber hinaus bietet sich eine zusätzliche Rekrutierung von Nicht-Zwillingsgeschwistern an. Hierdurch können spezifische genetische und/oder umgebungsbezogene Zwillingseffekte auf das Verhalten von Zwillingen kontrolliert und wertvolle Informationen zur Übertragbarkeit der Daten im Rahmen einer Zwillingsstudie gewonnen werden (◻ Tab. 20.4).

Adoptionsstudien

Adoptionsstudien tragen dazu bei den Einfluss der Umgebung eines Individuums auf das Verhalten besser zu verstehen. In dem am häufigsten verwendeten Adoptionsstudiendesign wird die Interaktion zwischen genetischer (kongenitaler) Prädisposition und postnatalen Umgebungsbedingungen evaluiert. Es wird dabei die Häufigkeit des zu untersuchenden Phänotyps bei den Adoptierten nach dem Vorkommen des gleichen Phänotyps bei den biologischen Eltern im Vergleich zu den Adoptiveltern untersucht. Dieses Untersuchungsdesign (**Cross-fostering-Analyse**) kann somit klären wie sich der psychiatrische Phänotyp von Adoptivkindern (erkrankt vs. nichterkrankt) mit einer spezifischen biologisch-genetischen Belastung (erkrankte vs. nichterkrankte biologische Eltern) bei unterschiedlichen Typen der Adoptivumgebung (erkrankte vs. nichterkrankte Adoptiveltern) auswirkt. Wenn Adoptierte und Adoptiveltern ähnliche Erkrankungsraten aufweisen, sprechen die Daten dafür, dass die in Frage kommende Erkrankung eher durch Umgebungsfaktoren geprägt wird. Vergleichbare Erkrankungsraten bei Adoptierten und deren biologischen Eltern werden als Ausdruck einer genetischen Ätiologie der Erkrankung interpretiert, da Adoptierte mit ihren leiblichen Eltern 50% ihrer Gene gemeinsam haben, jedoch getrennt von ihnen aufwachsen.

Um den möglichen Einfluss genetischer und umgebungsbezogener Faktoren im Rahmen einer Adoptionsstudie abzuschätzen, geht man von der Grundannahme aus, dass die Adoptierten nach dem Zufallsprinzip zugeordnet wurden und z. B. keine Vorauswahl hinsichtlich der Intelligenz der Adoptiveltern vorgenommen wird (fehlendes *selective placement*), welche die Interpretation der gewonnenen Daten erschwert.

Um mögliche Fehlerquellen zu verringern, kann das Adoptionsstudiendesign mit dem Zwillingsstudiendesign kombiniert werden (Zwillinge, die nach der Geburt getrennt voneinander aufwuchsen). Die Gewinnung hinreichend großer Stichproben, die eine Aussage ermöglichen, wird jedoch durch dieses spezifische Studiendesign erheblich limitiert.

Relativ einfach und ökonomisch ist deshalb eine Kombination des Adoptionsstudiendesigns mit einer Familienstudie, in der neben den Adoptierten auch die leiblichen Kinder der Adoptivfamilie untersucht werden. Durch die Hinzuziehung dieser intrafamiliären Kontrollgruppe kann die Aussagekraft von Adoptionsstudien deutlich erhöht werden.

◻ **Tab. 20.4.** Varianzanalysen bei Zwillingsstudien verschiedener psychiatrischer Erkrankungen

Erkrankung	Studie	A	C	E
Schizophrenie	McGuffin et al. 1994	0,88	0	0,12
Alzheimer Demenz, später Erkrankungsbeginn	Bergem et al. 1997	0,60	0,40	0
Alkoholabhängigkeit	Prescott u. Kendler 1999	0,63	0,17	0,20
Alkoholmissbrauch	Prescott u. Kendler 1999	0,48	0,34	0,18

20.3.2 Molekulargenetische Studien

Die bislang verfügbaren Daten aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien zeigen ein signifikant erhöhtes familiäres Wiederholungsrisiko für psychiatrische Erkrankungen, das am stärksten bei schizophrenen und bipolaren Erkrankungen ausgeprägt ist (◻ Tab. 20.5).

Basierend auf der steigenden Erkenntnis mutmaßlicher genetischer Bedingungsfaktoren psychiatrischer Erkrankungen wurde in den vergangenen Jahren mittels molekulargenetischer Methoden die Identifikation der zugrunde liegenden Gene psychiatrischer Erkrankungen intensiviert. Molekulargenetische Studien im Rahmen der genetischen Epidemiologie und psychiatrischen Genetik beruhen im Wesentlichen auf zwei Verfahren:

Tab. 20.5. Risikoabschätzung einiger psychiatrischer Erkrankungen bei Angehörigen anhand von Daten aus Familienstudien, Zwillingsstudien und Adoptionsstudien. (Nach Merikangas 2002)

Erkrankung	Familienstudie	Zwillingsstudie	Adoptionsstudie
Schizophrenie	8,9	4,4	4,3
Depression	6,8	2,4	1,8
Bipolare Störung	5,5	0,6	9,2
Substanzmissbrauch	4,5	6,3	2,1
Angsterkrankungen	9,4	2,4	–

- **Assoziationsstudien** und
- **Kopplungsanalysen** (Synonym: Linkage-Analysen).

Beiden Strategien gemeinsam ist die Verwendung von polymorphen **DNA-Markern** (Synonym: DNA-Varianten, -Polymorphismen). Gegenwärtig steht eine große Anzahl dieser DNA-Marker zur Verfügung, mit deren Hilfe es gelingen kann, Gene zu lokalisieren, die kausal mit einer psychiatrischen Erkrankung in Zusammenhang stehen, obgleich die genaue Genfunktion noch unbekannt ist. Diese Marker werden als »anonym« bezeichnet. Darüber hinaus können auch so genannte **Kandidatengene** oder Markergene bekannter funktioneller Polymorphismen auf Assoziation geprüft werden. Kandidatengene sind solche Gene, die mutmaßlich an der Entstehung einer Erkrankung beteiligt sind.

Im Mittelpunkt stehen Untersuchungen von Genvarianten bei stetig verteilten (z. B. Ausprägung bestimmter Temperamentfaktoren) sowie bei kategorialen Merkmalen (z. B. Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung). Man unterscheidet einzelne Gene, die einen großen Effekt ausüben (z. B. Huntingtin-Gen auf Chromosom 4), sowie eine Vielzahl von Genen mit kleinen oder mittelgradigen Effekten (z. B. APOE-ε4-Allel bei Demenz).

Psychologische Merkmale und psychiatrische Erkrankungen stellen Phänotypen dar, die nicht wie monogene Erkrankungen nach einem bekannten Mendelschen Erbgang familiär übertragen werden. Es wird vielmehr davon ausgegangen, dass eine Vielzahl von prädisponierenden Genen für die Entstehung von psychiatrischen Krankheiten wie z. B. der Schizophrenie verantwortlich ist, die jeweils nur einen kleinen oder allenfalls moderaten Effekt ausüben. Psychiatrische Erkrankungen werden deshalb in genetischer Hinsicht als **komplexe Merkmale** bezeichnet.

Komplex bedeutet in diesem Zusammenhang, dass keine 1:1-Gegenüberstellung eines bestimmten Genotyps zu einem bestimmten Phänotyp möglich ist. Hierbei spielen Phänomene wie

- Penetranz (Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Phänotyps bei Trägern des Risikogens),
- Variation in der Expressivität (Ausmaß, in dem Risikopersonen Teile des Genotyps zeigen),
- Gen-Umgebungs-Interaktion (Expression des Genotyps nur unter bestimmten Umgebungsbedingungen),
- Pleiotropie (ein Gen kann zu mehreren unterschiedlichen Phänotypen führen) sowie
- genetische Heterogenität (eine Reihe von Genen kann den gleichen Phänotyp hervorrufen)

eine Rolle (Lander u. Schork 1994).

Assoziationsstudien

Bei Assoziationstudien spielen intrafamiliäre Übertragungsmuster einer Erkrankung keine Rolle. Das Prinzip einer Assoziationsstudie besteht in einem einfachen **Fall-Kontroll-Design**, in dem nichtverwandte erkrankte Personen mit einer nichtverwandten gesunden Kontrollgruppe bezüglich einer bestimmten Allelfrequenz für einen SNP (*single nucleotide polymorphism*) oder einen Haplotyp verglichen werden. Assoziationsstudien stellen demnach eine wirkungsvolle Methode dar, um den Einfluss von Varianten risikomodifizierender Gene auf die Entstehung von komplexen Erkrankungen nachzuweisen. Der Vorteil von Assoziationsstudien gegenüber Kopplungsstudien (s. unten) ist ihre größere Power bei der Entdeckung **geringgradiger Geneffekte** (Nöthen et al. 1993). Der Nachteil von Assoziationsstudien war bisher die Eingrenzung auf den Kandidatengenansatz; genomweite Assoziationsuntersuchungen werden aber durch den technischen und methodischen Fortschritt zunehmend möglich, vorausgesetzt es liegen hinlänglich große Stichproben vor.

Was bedeutet jedoch ein positiver Assoziationsbefund im Hinblick auf eine psychiatrische Erkrankung? Eine **positive Assoziation** kann einerseits aussagen, dass das untersuchte Allel generell eine Ursache für die in Frage kommende Erkrankung darstellt. Wenn dies der Fall wäre, müsste dieser positive Assoziationsbefund an sämtlichen unabhängigen Stichproben repliziert werden können. Darüber hinaus kann ein positiver Assoziationsbefund anzeigen, dass das untersuchte Allel zwar nicht ursächlich für die Erkrankung verantwortlich ist, jedoch in einem Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*) mit einem noch unbekannten Genort in der Nähe dieses Allels steht. In diesem Fall würde das untersuchte Allel überzufällig häufig mit einem anderen Allel, was ursächlich mit der Erkrankung in Zusammenhang steht, gemeinsam auftreten. Außerdem kann ein positiver Assoziationsbefund als Ausdruck eines **populationsgenetischen Artefakts** auch zufällig beobachtet werden (Lander u. Schork 1994).

Die Vielzahl nichtreplizierter initial positiver Assoziationsbefunde in unabhängigen Stichproben (z. B.

DRD2 – Alkoholismus) ist u. a. auf solche populationsgenetischen Artefakte zurückzuführen.

Für die Güte genetischer Assoziationsstudien und die Interpretation von Assoziationsbefunden ist deshalb, neben einer exakten klinischen Phänotypisierung der Probanden, die Auswahl der Probanden- und Kontrollgruppe ausschlaggebend. Um populationsgenetische Stratifikationseffekte gering zu halten, sollte die Kontrollgruppe nach epidemiologischen Gesichtspunkten (Ethnizität) so genau wie möglich zur Probandengruppe parallelisiert sein. Im Idealfall sollten sich »Fälle« und »Kontrollen« auf der Ebene des Phänotyps nur hinsichtlich des zu untersuchenden Merkmals (z. B. psychiatrische Erkrankung) unterscheiden. Probanden und Kontrollgruppe sollten möglichst umfangreich sein, um statistische Aussagen treffen zu können. Darüber hinaus sollte die Rekrutierung der Stichproben unter studienökonomischen Aspekten (Personal, Zeit, »Machbarkeit«) effizient zu bewältigen sein.

Um populationsgenetische Stratifikationseffekte zu kontrollieren bzw. zu verringern, stehen mehrere Strategien zur Verfügung.

Familienbasierte Assoziationsstudien

Prinzip bei der Rekrutierung so genannter **Kernfamilien** (Falk u. Rubinstein 1987) ist es, Eltern von Patienten als Kontrollgruppe heranzuziehen, da jeder Elternteil ein Allel eines polymorphen Markers an seine Nachkommen weitergibt. Mittels des *Transmission Disequilibrium Test* (**TDT**; Spielman et al. 1993) oder vergleichbarer statistischer Verfahren werden die von den Eltern übertragenen Allele eines polymorphen Markers als »Fälle« und die nicht übertragenen Allele aus der Elterngeneration als »interne Kontrolle« gewertet.

Mittels TDT kann jedoch nur dann eine Aussage getroffen werden, wenn die Eltern heterozygot bezüglich des in Frage kommenden SNP sind, was in maximal 50% der Fälle vorkommt. Die relativen Vorteile einer Rekrutierung von Kernfamilien werden somit mit einer – im Vergleich zum klassischen Fall-Kontroll-Ansatz – geringeren statistischen Aussagekraft erkauft, bzw. es sind ungleich mehr dieser sehr aufwändig zu gewinnenden Kernfamilien notwendig, um eine angemessene statistische Power zu erreichen.

Matched-pairs-Kontrollgruppe

Bei diesem Verfahren wird jedem »Fall« aus der Patientengruppe ein genau nach Ethnizität, Alter, Geschlecht (und ggf. weiteren soziodemographischen Variablen) parallelisierter Proband aus einer Kontrollgruppe zugeordnet. Dieses methodisch »saubere« Verfahren eignet sich sehr gut, um Effekte durch populationsgenetische Unterschiede zu minimieren. Nachteil dieser Methode ist jedoch eindeutig die Zeit- und Personalintensität, um geeignete Probanden in die Studie einzuschließen.

Parallelisierung innerhalb der Stichproben

Neben dem individuellen Matching von Fällen und Kontrollen (s. oben) besteht die Möglichkeit, eine Parallelisierung nach Ethnizität, Alter und Geschlecht innerhalb der Stichproben von »Fällen« und Kontrollen vorzunehmen. Diese Methode bietet sich unter dem Gesichtspunkt der Gewinnung einer ausreichenden Stichprobengröße innerhalb eines bestimmten Zeitraums an und wird bislang am häufigsten bei genetischen Assoziationsstudien angewendet.

Weitere Methoden, um Stratifikationseffekte zu kontrollieren

Es besteht die Möglichkeit, bis zu 30 anonyme genetische Marker (SNPs) zu typisieren, welche untereinander nicht korrelieren und unabhängig von dem Marker der zu untersuchenden Erkrankung stehen. »Fälle« und Kontrollen können somit auf populationsgenetische Unterschiede getestet werden (Pritchard u. Rosenberg 1999). Für den Fall, dass tatsächlich Stratifikationseffekte vorliegen, kann eine Reskalierung der χ^2-Statistik durch Potenzierung mit einem multiplikativen Faktor vorgenommen werden, der proportional zum Ausmaß der zugrunde liegenden Stratifikationseffekte ist (**Genomic-control-Methode**; Devlin u. Roeder 1999).

Alternativ kann bei Nachweis von Stratifikationseffekten mittels unabhängiger genetischer Marker ein Matching nach Subgruppen von Fällen und Kontrollen basierend auf diesen zuvor typisierten unabhängigen genetischen Markern erfolgen. Der eigentlich interessierende Polymorphismus wird dann zunächst auf Assoziation mit der Erkrankung innerhalb der verschiedenen Subgruppen geprüft. Abschließend erfolgt die Prüfung auf Assoziation mit der Erkrankung durch statistische Kombination der Subgruppen-Ergebnisse (**Structure-assessment-Methode**; Pritchard u. Donnelly 2001).

Kopplungsstudien

Voraussetzung zur Durchführung von Kopplungsstudien sind hinreichend große Familien, von denen mehrere Familienangehörige als »erkrankt« zu bezeichnen sind und die für eine molekulargenetische Untersuchung noch zur Verfügung stehen. Kopplungsanalysen beruhen auf der Grundlage, dass Gene, die auf dem gleichen Chromosom nahe beieinander lokalisiert sind, auch gemeinsam vererbt werden (d. h. solche Gene, die während der Meiose nicht getrennt werden). Ein »**anonymer**« DNA Marker, der sich in der Nähe eines noch unbekannten krankheitsverursachenden Gens (oder einer Genvariante) befindet, kann innerhalb einer Familie gemeinsam übertragen werden. Wenn es ein Gen gibt, welches zu einer bestimmten komplexen Erkrankung (z. B. Schizophrenie) beiträgt, dann sollten Familienangehörige, die das gleiche Allel am Markergenort tragen, mehr phänotypische Gemeinsamkeiten aufweisen als Familiennangehörige, die dieses Allel

nicht aufweisen. Die Wahrscheinlichkeit, mit der Allel und Marker in Bezug auf das Merkmal gekoppelt vorkommen, gegenüber der Wahrscheinlichkeit, mit der beide voneinander unabhängig auftreten (Nullhypothese), wird als so genannte *likelihood ratio* (LR) oder als **LOD-Score** ($Z = \log_{10}$ [LR]) ausgedrückt. Man geht bei monogenen Erkrankungen von einem positiven Kopplungsbefund aus, wenn der LOD-Score ≥ 3.0 beträgt (für eine genauere methodische Beschreibung: Risch 1990; Khoury 1993, S. 284ff; Lander u. Schork 1994).

Die eigentlichen Kopplungsanalysen beinhalten die Annahme eines zugrunde liegenden **Übertragungsmodells**, um die Vererbung einer Erkrankung innerhalb mehrfach belasteter Familien zu erklären. Solche Übertragungsmodelle sind bei klassischen Mendelschen Erbgängen relativ einfach anwendbar. Die Annahme eines Übertragungsmodells bei komplexen Merkmalen oder Erkrankungen ist sehr viel schwieriger, da sie u. a. eine genaue Klassifikation des Phänotyps innerhalb eines Stammbaums voraussetzt und damit abhängig ist von der Güte der klinischen Phänotypisierung der Familien (▶ 20.3.1, Familienstudien).

Die statistische Aussagekraft von Linkage-Analysen kann durch Einbeziehung quantitativer Merkmale und Fokussierung auf so genannte *quantitative trait loci* (**QTL**) erhöht werden (Plomin et al. 2001). Voraussetzung hierfür ist, dass das Gen für mindestens 10% der phänotypischen Varianz bezüglich des zu untersuchenden Merkmals aufweisen muss, bevor ein positiver Kopplungsbefund entdeckt werden kann.

Vergleich zwischen Assoziations- und Kopplungsstudien

Kopplungsstudien beruhen auf der Rekrutierung von Familien mit mehreren erkrankten Individuen, während Assoziationsstudien große Stichproben unabhängiger Probanden und Kontrollen voraussetzen. Während es bei Kopplungsanalysen gelingt, mit einigen hundert Markerallelen ein systematisches Screening über das gesamte Genom durchzuführen, wären 1000 Marker notwendig, um ein solches Screening bei Assoziationsstudien zu bewältigen. Ein Vorteil der Kopplungsstudien liegt deshalb in ihrer größeren **Systematik** (zu Lasten der statistischen Power). Umgekehrt sind Assoziationsstudien mit anonymen Markern weniger systematisch. Durch Verwendung spezifischer Kandidatengene im Rahmen von Assoziationsstudien kann die Systematik wesentlich verbessert werden (während sich die Aussagekraft von Linkage-Studien nur bedingt durch Vergrößerung des Stichprobenumfangs erhöht). Assoziations- und Kopplungsstudien sind somit als komplementäre Methoden zu verstehen (Neiderhiser 2001). Bei einigen psychiatrischen Erkrankungen (z. B. Opiatabhängigkeit) ist die Durchführung von Kopplungsstudien, u. a. bedingt durch die hohe Mortalität und problematische Familienkonstellationen, nur sehr schwierig zu realisieren, sodass Assoziationsstudien in solchen Fällen die geeignetere Methode darstellen.

»Allele sharing-Methoden«

Die einfachste Form dieser Methode ist die so genannte Sib-pair-Analyse. Betrachtet wird hierbei, wie oft eine bestimmte Kopie einer chromosoalen Region durch die gemeinsame Abstammung von Geschwistern geteilt wird (*identity by descent*, IBD). Die Häufigkeit des Auftretens von IBD und eines gemeinsamen Marker-Lokus wird mit der Zufallserwartung verglichen. Zwei betroffene Geschwister können 0,1 oder 2 Kopien eines Markergens gemeinsam haben (d. h., sie haben zu 25% die gleichen Allele eines polymorphen Markers, zu 50% ein gleiches und ein verschiedenes Markerallel und zu 25% zwei unterschiedliche Markerallele). Weichen die erkrankten Geschwister von dieser Zufallserwartung ab, indem sie häufiger die gleichen Markerallele zeigen, wird dies als Hinweis für eine Kopplung von Markergenort und einem noch unbekannten krankheitsverursachenden Genort gewertet. Die Sib-pair-Analyse ist parameterfrei, jedoch sind große Stichproben notwendig, um bei komplexen Erkrankungen den Anteil eines einzelnen Genorts an der Ausprägung der Erkrankung nachzuweisen (Lander u. Schork 1994).

20.4 Beziehung zwischen Genen und Umwelt

Das Zusammenspiel zwischen Genen und Umwelt in Bezug auf einen Phänotyp beinhaltet grundsätzlich zwei Prinzipien: **Gen-Umwelt-Korrelation** und **Gen-Umwelt Interaktion.**

In Bezug auf die Korrelation zwischen *genome* und *envirome* stellt sich die Frage der zeitlichen Kontinuität genetischer und umgebungsbezogener Einflüsse (Kendler 1995). Nach diesem Modell werden der Genotyp eines Kleinkindes und im Wesentlichen auch die Umgebungsfaktoren zunächst passiv durch den Genotyp der Eltern maßgeblich geprägt. Mit zunehmendem Alter wird sich das Kind mit seiner sozialen Umgebung auseinandersetzen und Reaktionen seines sozialen Kontexts hervorrufen. Eine aktive Gen-Umwelt-Korrelation entsteht, wenn sich das Individuum aktiv und selbstständig einem sozialen Kontext zuwendet, was u. a. durch seine genetische Prädisposition determiniert wird. So konnte Lyons et al. (1995) anhand von Zwillingsstudien zeigen, dass antisoziales Verhalten bei Jugendlichen bis zum Erwachsenalter zunehmend durch genetische Faktoren bestimmt wird und die familiäre Umgebung mit steigendem Alter der Probanden an Bedeutung verliert. Für viele andere psychiatrische Erkrankungen stehen Untersuchungen zur Gen-Umwelt-Korrelation noch aus.

Die Gen-Umwelt-Interaktion bei psychiatrischen Erkrankungen wird als verstärkte Vulnerabilität bezüglich ungünstiger Umgebungsbedingungen (z. B. belastender Lebensereignisse) bei einem genetisch belasteten Individuum aufgefasst (z. B. Vulnerabilitäts-Stress-Hypothese der Schizophrenie). Die spezifischen Mechanismen dieser Interaktion sind jedoch noch nicht hinreichend erforscht.

Im Wesentlichen werden sechs Gen-Umwelt-Interaktionsmodelle diskutiert (Yang u. Khoury 1997; ▪ Übersicht).

Gen-Umwelt-Interaktionsmodelle

- Typ 1: Gene und Umwelt sind gleichermaßen zur Entstehung des Phänotyps notwendig
- Typ 2: Ungünstige Umgebungsbedingungen können auch alleine zur Entstehung des Phänotyps führen
- Typ 3: Nur genetische Risikofaktoren sind zur Ausprägung des Phänotyps notwendig
- Typ 4: Genotyp und Umwelt tragen voneinander unabhängig zum Phänotyp bei
- Typ 5: Ein bestimmter Genotyp wirkt unabhängig von ungünstigen Umgebungsfaktoren protektiv
- Typ 6: Ein genetischer Risikofaktor erhöht die Wahrscheinlichkeit zur Entstehung eines Phänotyps, jedoch nur bei bekannten ungünstigen Umgebungsbedingungen

Für einen weiteren Überblick s. auch Kendler und Baker (2006) sowie Caspi und Moffitt (2006).

20.5 Ausblick

Die genetische Epidemiologie bei psychiatrischen Erkrankungen beinhaltet komplementäre methodische Ansätze, die gleichermaßen das übergeordnete Ziel haben, die Entstehung psychiatrischer Störungen aufzuklären. Für die Kenntnis protektiver Mechanismen sowie spezifischer Risikofaktoren ergänzen sich quantitiative genetische Forschungsansätze mit technisch aufwändigen molekulargenetischen Methoden. Neben der zunehmenden Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen für psychiatrische Erkrankungen besteht in den kommenden Jahren weiterer Forschungsbedarf hinsichtlich der Spezifizierung der Gen-Umwelt-Korrelation und Gen-Umwelt-Interaktion komplexer Merkmale.

Literatur

Andreasen NC, Rice J, Endicott J, Reich T, Coryell W (1986) The family history approach to diagnosis. How useful is it? Arch Gen Psychiatry, 43:421–429

Anthony JC, Eaton WW, Henderson AS (1995) Looking to the future in psychiatric epidemiology. Epidemiol Rev 17: 240–242

Bergem ALM, Engedal K, Kringlen E (1997) The role of heredity in late-onset Alzheimer disease and vascular dementia. A twin study. Arch Gen Psychiatry 54: 264–270

Caspi A, Mofitt TE (2006) Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. Nature Rev Neurosci 7(7): 583–590

Devlin B, Roeder K (1999) Genomic control for association studies. Biometrics 55: 997–1004

Falk CT, Rubinstein P (1987) Haplotype relative risks: an easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. Ann Hum Genet 51: 227–233

Jablensky A (2002) Research methods in psychiatric epidemiology: an overview. Aust N Z J Psychiatry 36: 297–310

Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G et al (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychol Med Monogr Suppl 20: 1–97

Kendler KS (1993) Twin studies of psychiatric illness: current status and future directions. Arch Gen Psychiatry 50: 905–915

Kendler KS (1995) Genetic epidemiology in psychiatry. Arch Gen Psychiatry 52: 895–899

Kendler KS, Baker JH (2006) Genetic influences on measures of the environment: a systematic review. Psychol Med 19: 1–12

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 51: 8–19

Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH (1993) Fundamentals of genetic epidemiology. Oxford University Press, New York

Lander ES, Schork NJ (1994) Genetic dissection of complex traits. Science 265: 2037–2048

Leckman JF, Sholomskas D, Thompson WD, Belanger A, Weissman MM (1982) Best estimate diagnosis. A methodological study. Arch Gen Psychiatry 39: 879–893

Lyons MJ, True WR, Eisen SA et al (1995) Differential heritability of adult and juvenile antisocial traits. Arch Gen Psychiatry 52: 906–915

McGuffin P, Asherson P, Owen M, Farmer A (1994) The strength of the genetic effect. Is there room for an environmental influence in the aetiology of schizophrenia? Br J Psychiatry 164: 593–599

Merikangas K (2002) Genetic epidemiology: bringing genetics to the population – the NAPE lecture 2001. Acta Psychiatr Scand 105: 3–13

Merikangas KR, Swendsen JD (1997) Genetic epidemiology of psychiatric disorders. Epidemiol Rev 19: 144–155

Moldin SO, Gottesman II (1997) At issue: genes, experience, and chance in schizophrenia – positioning for the 21st century. Schizophr Bull 23: 547–561

Morton NE, Chung CS (eds) (1978) Genetic epidemiology. Academic Press, New York, pp 3–11

Neiderhiser JM (2001) Understanding the roles of genome and envirome: methods in genetic epidemiology. Br J Psychiatry 178: S12–S17

Nöthen MM, Propping P, Fimmers R (1993) Association versus linkage studies in psychosis genetics. J Med Genet 30: 634–637

Plomin R, Hill L, Craig IW et al (2001) A genome-wide scan of 1842 DNA markers for allelic associations with general cognitive ability: a five-stage design using DNA pooling and extreme selected groups. Behav Genet 31: 497–509

Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environment contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. Am J Psychiatry 156: 34–40

Pritchard JK, Donnelly P (2001) Case-control studies of association in structured admixed populations. Theor Popul Biol 60: 227–237

Pritchard JK, Rosenberg NA (1999) Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies. Am J Hum Genet 65: 220–228

Propping P (1989) Psychiatrische Genetik. Befunde und Konzepte. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 89ff

Risch N (1990) Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. Am J Hum Genet 46: 222–228

Schuckit MA, Mazzanti C, Smith TL, Ahmed U, Radel M, Iwata N, Goldman D (1999) Selective genotyping for the role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. Biol Psychiatry 45: 647–651

Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ (1993) Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Am J Hum Genet 52: 506–516

Tohen M, Bromet E, Murphy JM, Tsuang MT (2000) Psychiatric epidemiology. Harvard Rev Psychiatry 8: 111–125

Torrey EF, Rawlings RR, Ennis JM, Merrill DD, Flores DS (1996) Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths. Schizophr Res 21(3): 141–149

Yang Q, Khoury MJ (1997) Evolving methods in genetic epidemiology. III. Gene-environment interaction in epidemiologic research. Epidemiol Rev 19: 33–43

Yang Q, Khoury MJ, Friedman JM, Flanders WD (2003) On the use of population attributable fraction to determine sample size for case-control studies of gene-environment interaction. Epidemiology 14: 161–167

21 Nosologische Klassifikationssysteme und Psychopharmakologie

Matthias J. Müller

21.1 Begriffsbestimmung

21.1.1 Klassifikation

»Klassifikation« bedeutet allgemein Klassen- oder Gruppenbildung, d. h. Zuordnung eines Individuums zu einer Gruppe nach bestimmten Begriffen, Regeln oder Kriterien. Die Regeln und inhaltlichen Bestimmungen der Klassenzugehörigkeit sind dabei häufig nicht a priori definiert, sondern unterliegen der Operationalisierung durch den Common Sense. Die Klassifikation von Krankheiten geht auf die Notwendigkeit zurück, unter Berücksichtigung der Individualität jedes einzelnen Patienten (**ideographischer Ansatz**) das darüber hinaus für viele Kranke übereinstimmende Wesentliche zu eruieren (**nomothetischer Ansatz**). Durch plausible und logische Gruppenbildungen von Kranken oder Krankheiten sollen sowohl verschiedene Krankheiten untereinander als auch »kranke« von »nichtkranken« Zuständen abgegrenzt werden. Soll eine Klassifikation einen Gegenstandsbereich umfassend abbilden und übersichtlich beschreiben, werden zusätzliche Regeln (z. B. eindeutige und ausschließliche Zuordnung) und oft auch hierarchische Untergliederungen (Hierarchien) notwendig. Der hierarchische, klassifikatorische Ansatz hat weite Verbreitung gefunden, z. B. in der Pflanzen- und Tiersystematik (Taxonomie).

Günstigerweise werden in der Medizin Klassifikationen an begründbaren und empirisch verankerten Konstrukten orientiert. Durch das klassifikatorische Vorgehen wird eine unvermeidbare Reduktion der Vielfalt individueller Erscheinungsformen auf einige wenige zentrale Charakteristika vorgenommen.

21.1.2 Typologie

Eine andere Möglichkeit der Klasseneinteilung ist die Typologie, wobei »prototypische«, idealisierte Klassenmitglieder formuliert werden und die Zugehörigkeit zu einer Klasse (einem Typus) durch Wahrscheinlichkeiten der Übereinstimmung mit den Merkmalen der Prototypen bestimmt ist. Eine Zuordnung wird nur vorgenommen, wenn eine hinreichend hohe Wahrscheinlichkeit für die Typenzugehörigkeit besteht und gleichzeitig die Wahrscheinlichkeiten für andere Typenähnlichkeiten niedrig sind, ansonsten resultieren nichtklassifizierbare Fälle oder Mischtypen. Typologische Ansätze finden sich in der Psychiatriegeschichte mehrfach (Saß 1996), z. B. in

- der Säftelehre des Hippokrates (460–370 v. Chr.) oder
- der Typenlehre von E. Kretschmer (1888–1964), W. H. Sheldon (1898–1977) und C. G. Jung (1875–1961),
- aktuellere Typenmodelle finden sich v. a. im Bereich der Persönlichkeit – *typus melancholicus* nach Tellenbach (1914–1994) –
- und der Persönlichkeitsstörungen.

Der wesentliche Unterschied zwischen **Typologie** und **Klassifikation** besteht darin, dass im Rahmen typologischer Einordnungen das Ausmaß an »Prototypizität« bestimmt werden kann. Die Zuordnung eines Individuums zu einem idealtypischen Modell kann mehr oder weniger gut gelingen, wohingegen in klassifikatorischen Ansätzen eindeutige Kriterien operationalisiert werden, die eine eindeutige Zuordnung ermöglichen. Bereits K. Jaspers (1883–1969) hat auf diesen Unterschied hingewiesen und eindeutige Klassifikationen psychischer Erkrankungen (»Gattungen«) als selten (z. B. organisch begründbare Psychosen) und typologisch gewonnene Zuordnungen (»Typen«) als die häufigere klinisch zutreffende Einordnung angesehen.

21.1.3 Nosologie

Nosologie als die systematische Lehre von den Krankheiten und ihren Ursachen stützt sich in der Medizin auf Befunde der normalen und pathologischen Anatomie, der Physiologie und Pathophysiologie sowie der Biochemie und Pathobiochemie. Hinzu kommen neuere Disziplinen wie Genetik, Toxikologie und Neurophysiologie. Der Begriff der Nosologie wurde bereits von K. L. Kahlbaum (1828–1899) auch für psychische Störungen beansprucht. Der Hinweis für das Vorliegen psychiatrischer »Krankheitseinheiten« ergab sich für E. Kraepelin (1856–1926) v. a. aus der häufig charakteristischen psychopathologischen Zustands-Verlaufs-Dynamik (z. B. manisch-depressiv). Das bis heute der Nosologie zugrunde liegende **Erkenntnismodell** besteht im Wesentlichen darin, Zusammenhänge (Korrelationen) zwischen umschriebenen und strukturierten Symptomgruppen (Syndromen) und pathologisch-anatomischen oder physiologisch-biochemischen Veränderungen festzustellen, die allgemein gültigen, gesetzmäßigen Charakter haben und hinreichend spezifisch sind.

In der psychiatrischen Forschung ist dieser Weg nicht immer konsequent verfolgt worden. Dies ist v. a. dadurch begründet, dass bis ins 20. Jahrhundert die notwendigen Methoden für eine effiziente Gehirn- und damit biologische Psychiatrieforschung nicht entwickelt waren (z. B. Psychopharmakologie, Molekularbiologie, Molekulargenetik, In-vivo-Bildgebung feinstruktureller, funktioneller und molekularer Vorgänge im Gehirn) (Hamilton 1984). Daher ist verständlich, dass sich die klinischen Methoden in der Psychiatrie vorwiegend der phänomenologisch-psychopathologischen Arbeitsrichtung von E. Kraepelin, K. Jaspers und K. Schneider (1887–1967) angeschlossen haben. Partiell auf den Erwägungen von Jaspers aufbauend, bei psychischen Erkrankungen verstehbare Entwicklungen von nichtverstehbaren Prozessen zu unterscheiden, formulierte u. a. K. Schneider ein »triadisches System« der psychiatrischen Nosologie (▣ Abb. 21.1; Huber 2004).

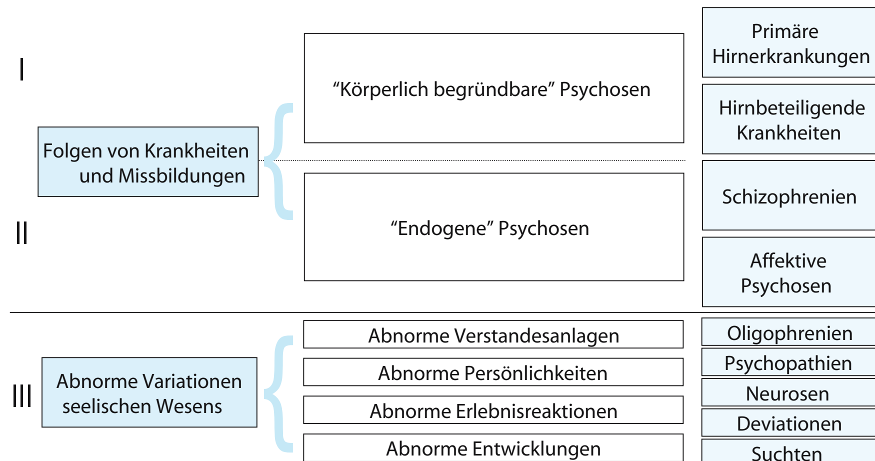


Abb. 21.1. Triadisches System der psychiatrischen Nosologie nach K. Schneider. (Mod. nach Huber 1987)

Lediglich für die Gruppe der körperlich begründbaren Psychosen (Gruppe I in Abb. 21.1) konnte im medizinischen Sinne das Vorliegen nosologischer Einheiten begründet werden. Erfolgt z. B. bei einem Stimmen hörenden Patienten die vorschnelle »Diagnose« einer Schizophrenie im Sinne einer nosologischen Einordnung, wird u. U. eine kausale Therapie (z. B. bei progressiver Paralyse oder Glioblastom) unterbleiben. Das Risiko vorzeitiger Schlüsse von einer ersten Phase der Symptom- und Syndromdiagnose zur nosologischen Diagnose wurde bereits von K. Bonhoeffer (1868–1948) in dem von ihm beschriebenen »akuten exogenen Reaktionstyp« erkannt.

Box

Die Vermischung nosologischer und rein phänomenologisch-syndromatischer Begriffe ist bis heute ein Problem der psychiatrischen Forschung, die auch den Fortschritt der Psychopharmakologie behindert.

21.1.4 Diagnose

Der Begriff der Diagnose ist eng mit der psychiatrischen Nosologie verbunden. **Diagnostik** ist der Prozess der Zuschreibung einer Krankheit (Diagnose) zu einem Individuum als Klassenzugehörigkeit nach bestimmten Regeln. Diagnostik ist damit ein aktiver, pragmatischer Entscheidungsprozess, der nach expliziten und logischen Regeln vollzogen werden soll. Dieser Prozess der Diagnostik dient der systematischen Erhebung, aber auch der Reduktion und Gewichtung von Informationen und der Ableitung von Schlussfolgerungen u. a. für Prognose und Therapie des Patienten (Abb. 21.2). Ausgehend von psychopathologischen **Symptomen** (als gleich oder ähnlich erkennbare Erlebnis- oder Verhaltensweisen und Veränderungen mit Hinweischarakter auf Art und Lokalisation von Erkrankungen) (Scharfetter 1985) und **Beschwerden** des Patienten (subjektiv belastende Aspekte) wird in der Regel ein psychopathologisches **Syndrom** (typische, überzufällig häufige Konstellation, z. B. eine Trias) beschrieben, das eine nosologische oder klassifikatorische Zuordnung erlaubt (Abb. 21.3) (Burchard 1980). Syndrome gelten als zentral in der medizinischen Diagnostik und

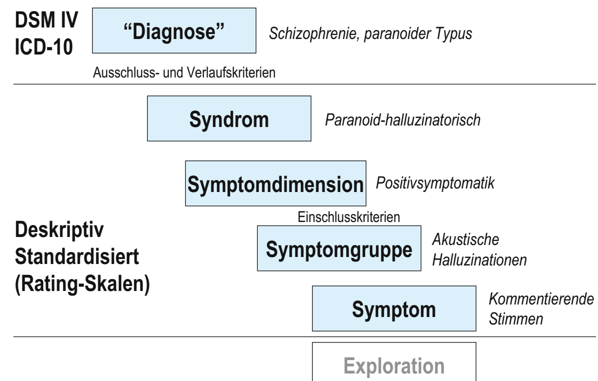


Abb. 21.2. Diagnostischer Prozess

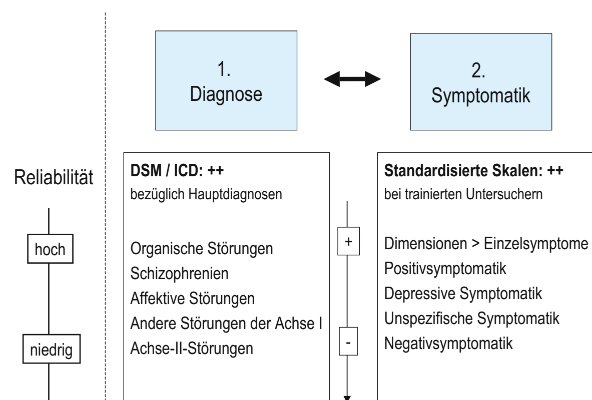


Abb. 21.3. Diagnostischer Algorithmus. Entprechend DSM IV und ICD-10 wird algorithmisch vom Symptom zur Diagnose vorgegangen; das Beispiel zeigt einen Ausschnitt aus dem diagnostischen Vorgehen bei Vorliegen einer Schizophrenie vom paranoiden Typus. (Mod. nach Müller 2003)

enthalten häufig primäre (d. h. nichtableitbare) Symptome sowie Kern- und Leitsymptome (Scharfetter 1985).

Diagnose bezieht sich dabei auf eine Krankheit, wie sie im nosologischen System festgelegt ist. Die Abgrenzung zwischen verschiedenen Erkrankungen (Diagnosen) nach logischen und medizinischen Prinzipien wird **Differenzialdiagnose** genannt. Im Bereich der Psychiatrie wurden lediglich für die bereits bekanntermaßen organisch verursachten Psychosen die Begriffe »Diagnose« und »Differenzialdiagnose« empfohlen. Bei Fehlen von nosologischen Krankheitskriterien für die meisten anderen psychiatrischen Störungen wird daher im engeren Sinne nur von Klassifikation (bei Anwendung von Klassifikationssystemen) oder von **Differenzialtypologie** (im klinischen Diagnoseprozess) gesprochen (Huber 2004).

Entsprechend dieser Unterscheidungen wird folgerichtig, v. a. in der angloamerikanischen Klassifikation, statt des Krankheitsbegriffs (*disease*) für psychische Auffälligkeiten mit Krankheitswert der Begriff der **Störung** (*disorder*) verwendet. Der Begriff dient der Betonung des deskriptiven Charakters und der Offenheit bezüglich ätiologischer Annahmen. Zudem wird dem Umstand Rechnung getragen, dass es sich bei psychischen Störungen im Rahmen dimensionaler Konzepte eher um quantitative Abweichungen von gesetzten Normen als um qualitative Veränderungen handelt (z. B. Persönlichkeitsstörungen).

21.2 Entwicklung der aktuellen psychiatrischen Klassifikationssysteme

Die aktuelle Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (*International Classification of Diseases*, ICD) (WHO 1992) umfasst nicht nur psychiatrische Störungen, sondern alle bekannten Erkrankungen. Vorläufer der ICD (Sartorius et al. 1990) waren »Internationale Listen von Todesursachen«, die 1853 erstmals präsentiert wurden. Nach WHO-Gründung im Jahr 1948 wurde die zuletzt erschienene Liste in *International Classification of Diseases* (ICD-6) umbenannt, sie fand jedoch kaum Beachtung. Die weiteren Versionen (1955: ICD-7, 1965: ICD-8, 1975: ICD-9) brachten Weiterentwicklungen. Der Übergang zu einer empirisch fundierten, multiaxialen und bezüglich der Ätiologie neutralen Klassifikation unter weitgehendem Verzicht auf den Endogenitäts- und den Neurosebegriff fand mit der **ICD-10** (WHO 1992) statt. Hier erfolgte auch die wichtige Differenzierung der Angststörungen (z. B. Trennung von Panikstörung und generalisierter Angststörung), die eine verfeinerte Untersuchung und Behandlung dieser Störungen erst ermöglichte (Schüttler 2000).

Die amerikanische Psychiatervereinigung (*American Psychiatric Association*, APA) hatte seit 1952 ein eigenes Klassifikationssystem als *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) parallel, wenn auch nicht gänzlich unabhängig, entwickelt (1952: DSM I). Ab DSM II (1965) wurde auf den Begriff der »reaktiven« Störung verzichtet, in DSM III (1980) wurden erstmals operational definierte Klassifikationskriterien zur Diagnostik eingesetzt. In DSM III-R (APA 1987) wurden etliche Verbesserungen eingearbeitet, und in DSM IV (APA 1994) wurde neben einigen Änderungen auch eine Anpassung an die ICD-10-Klassifikation (WHO 1992) vorgenommen. Derzeit ist bereits eine Textrevision (noch ohne Änderung der Klassifikation) erhältlich (DSM IV-TR; APA 2000); eine Arbeitsgruppe ist mit der Konstruktion von DSM V betraut. In der amerikanischen Klassifikation ist das multiaxiale Prinzip weitgehend realisiert (▫ Übersicht).

Multiaxiales Klassifikationsprinzip nach DSM IV

- Achse I: Psychiatrische Hauptstörung
- Achse II: Persönlichkeits- und Intelligenzaspekte
- Achse III: Körperliche Erkrankungen
- Achse IV: Psychosoziale Belastungsfaktoren
- Achse V: Psychosoziales Funktionsniveau

Aktuelle Probleme auch für die internationale psychopharmakologische Forschung bestehen in der nicht vollständigen Kompatibilität der beiden Systeme ICD-10 und DSM IV. Zudem sind parallel zu den kategorialen ICD- und DSM-Klassifikationen eine Vielzahl symptomorientierter und dimensionaler Untersuchungsinstrumente entstanden, die nur partiell auf die Klassifikationen abbildbar sind (z. B. *present state examination*, PSE; Wing et al. 1982). Klassifikatorische Unterschiede zwischen ICD-10 und DSM IV bestehen insbesondere bei Schizophrenien, schizoaffektiven Störungen, Somatisierungsstörungen und Persönlichkeitsstörungen. Weiterhin fällt auf, dass die diagnostischen Leitlinien in der ICD-10 deutlich weniger präzise und verbindlich als im DSM IV ausfallen. Dies wurde mit einer größeren Praktikabilität für den klinischen Alltag (und nicht für Forschungszwecke) gerechtfertigt (Schüttler 2000). Die wesentlichen Merkmale sowie Vorteile und Nachteile der aktuellen Klassifikationssysteme sind in der nachstehenden ▫ Übersicht zusammengefasst.

Merkmale der diagnostischen Klassifikation nach ICD-10 (WHO 1992) oder DSM IV (APA 1994)

- Deskriptiv-phänomenologischer Ansatz, weitgehend atheoretisch
- Kein expliziter Hinweis auf Ätiologie, Pathogenese, Therapie
- Operationale Definition statt Krankheitslehre
- Multiaxiale Klassifikation
- »Störung« statt »Krankheit«
- Erklärtes Ziel: Erhöhung der Reliabilität
- Kein Anspruch auf Validität und Ganzheitlichkeit
- Training und klinische Ausbildung unverzichtbar
- Standardisierte Versionen verfügbar (SKID: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV-Achse-I+II-Störungen)
- Erstmals vergleichbare Systeme (ICD-10 und DSM IV)
- Keine klassische Psychose-Neurose-Dichotomie
- Verzicht auf Endogenitätsbegriff
- »Komorbidität« statt Hierarchieprinzip

Die multiaxiale ICD-10-Diagnostik umfasst drei Achsen (▣ Übersicht).

Multiaxiales Klassifikationsprinzip nach ICD-10

- Achse I: psychische Störungen (F) und körperliche Erkrankungen
- Achse II: soziale Funktionseinschränkungen
- Achse III: mögliche psychosoziale Belastungsfaktoren

Zusätzlich können Faktoren (Z), die den Gesundheitszustand beeinträchtigen, verschlüsselt werden. Die Hauptgruppen der psychischen Störungen nach ICD-10 (F) sind im Folgenden aufgeführt (▣ Übersicht).

Hauptgruppen psychischer Störungen nach ICD-10 (Kapitel V) (WHO 1992)

- F0: Organische psychische Störungen
- F1: Psychotrope Substanzen
- F2: Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen
- F3: Affektive Störungen
- F4: Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen
- F5: Verhaltensauffälligkeiten in Verbindung mit körperlichen Faktoren
- F6: Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
- F7: Intelligenzminderungen
- F8: Entwicklungsstörungen
- F9: Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in Kindheit und Jugend

Aktuell werden in ICD-10 (WHO 1992) und DSM IV (APA 1994) so genannte **polythetische Algorithmen** mit multiplen Kriterien eingesetzt, d. h., es wird für das Vorliegen einer Klassenzugehörigkeit eine Mindestanzahl aus einer Auswahl von Symptomen oder Verhaltensauffälligkeiten gefordert, und darüber hinaus werden Zeit-, Schweregrad- und Ausschlusskriterien formuliert. Die Algorithmen sind durch empirische Voruntersuchungen (*field trials*) entstanden, bei denen die Optimierung der Objektivität und Reliabilität der Klassifikation im Hinblick auf Übereinstimmungen der Diagnosen zwischen verschiedenen Untersuchern und verschiedenen Sprach- und Kulturregionen im Vordergrund stand. Die aktuellen Klassifikationen leisten durch ihren weitgehenden Verzicht auf hierarchische Strukturierung, die allerdings eine empirische oder ätiologische Verankerung erfordern würde (Pincus et al. 2004), einer **Mehrfachklassifikation** (Komorbidität) Vorschub, da Symptome und Symptommuster nicht exklusiv als Kriterien für eine Diagnose vorgesehen sind (z. B. *major depression* und Dysthymie).

Zukünftige Entwicklungen der Klassifikationssysteme werden zeigen müssen, ob diese »Inflation« von Komorbiditäten, die stichprobenabhängig bis etwa ein Drittel der Patienten betrifft (Zimmerman u. Mattia 1999), validiert werden kann oder durch neuere Modelle (ätiologieorientiert hierarchisch, dimensional) reduziert wird (Pincus et al. 2004).

21.3 Bedeutung psychiatrischer Klassifikationssysteme für die Psychopharmakologie

Die Vorteile der aktuellen, weitgehend reliablen Klassifikationssysteme auch für die psychopharmakologische Forschung sind trotz aller Einschränkungen beachtlich (Gross et al. 1998; Regier 2003) und offensichtlich: Erstmals sind vergleichbare, internationale, klinische, epidemiologische und genetische Studien möglich geworden. Die Unterschiede der in verschiedenen Studien ermittelten Reliabilitäten in Abhängigkeit der untersuchten Symptom-, Syndrom- und Diagnosegruppe (ICD-10/DSM IV) sind auch für die psychopharmakologische Forschung wichtig (▣ Abb. 21.4). Zudem liegt die jeweilige Reliabilität eines Untersuchungsverfahrens nicht fest, sondern hängt insbesondere von der Operationalisierung und dem Training der Untersucher ab.

21.3.1 Validierung psychiatrischer Klassifikationen

Als problematisch für die Psychopharmakologie wird bei den aktuellen psychiatrischen Klassifikationen dennoch die fehlende Verankerung in ätiologischen Konzepten

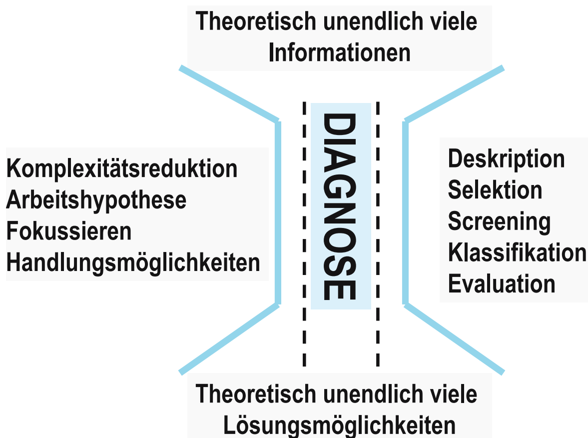


Abb. 21.4. Reliabilität von Symptomen, Syndromen und Diagnosen

(**Validierung**) erachtet, insbesondere aber die Verwendung polythetischer Algorithmen zur Klassifikation (s. oben), durch die auch der spezifische Syndromgedanke und ganzheitliche Aspekte zumindest partiell unterdrückt werden (Jablensky u. Kendell 2002). Zudem wird angemahnt, dass der biologische oder behavioristische Reduktionismus durch die Klassifikationssysteme unterstützt werde, da die Klassifikationen im engeren Sinne nicht theoriefrei seien, sondern ein behaviorales, auf die Symptombeschreibung und Verhaltensbeobachtung beschränktes Modell favorisierten (Frommer 1996).

Bei kritischer Verwendung und Interpretation der Klassifikationssysteme in Klinik und Forschung stellen ICD-10 und DSM IV jedoch nicht zu unterschätzende Fortentwicklungen in der Psychiatrie dar, die für eine grundlagenorientierte klinische Forschung unabdingbar sind. Für die Beantwortung anderer Fragen, z. B. zu spezifischen sozialpsychiatrischen oder psychodynamischen Aspekten, sind gleichwohl andere Diagnose- oder Klassifikationssysteme (z. B. operationalisierte psychodynamische Diagnostik, OPD 2001) heranzuziehen.

Die aktuellen, multiaxialen, standardisierten Klassifikationssysteme ermöglichen zusammen mit diagnostischen Interviews und standardisierten Skalen eine deutlich verbesserte diagnostische Reliabilität und eine reduzierte diagnostische Willkür, die sich günstig auf die Interpretation (**interne Validität**) von Ergebnissen der psychopharmakologischen Forschung und deren Generalisierbarkeit (**externe Validität**) auswirken können.

21.3.2 Interaktion von Psychotherapie, Pharmakotherapie und Diagnostik

Die Entwicklung der Psychiatrie zeigt zumindest in den letzten Jahrzehnten eine auffällige Interaktion zwischen methodischen Fortschritten, therapeutischen Entwicklungen (Psychopharmakologie, Psychotherapie) und der psychiatrischen Klassifikation. Erst die Differenzierung des Spektrums der Angststörungen (Schüttler 2000), etwa zwischen Panikstörungen, generalisierter Angststörung, sozialer Phobie und posttraumatischer Belastungsstörung, ermöglichte eine adäquate psychopharmakologische und psychotherapeutische Forschung in diesem Bereich. Insbesondere die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten mit Psychopharmaka machten eine differenzierte Diagnostik erforderlich und klinisch sinnvoll. Andererseits ist der Verzicht auf die Begriffe der »endogenen« und »neurotischen« bzw. »reaktiven« Depression ab DSM III-R (APA 1987) und ICD-10 (WHO 1992) u. a. durch die fehlende prädiktive Validität dieser Unterscheidung für die Wirksamkeit von Antidepressiva begründet worden. Die Weiterentwicklung der Klassifikationen wurde auch dadurch vorangetrieben, dass bei noch fehlender nosologischer Klarheit für viele psychiatrische Störungen aus pragmatischen Gründen der Begriff der **Zielsymptome** (*target symptoms*) eingeführt wurde (Freyhan 1955), um gezieltes therapeutisches Handeln auch in diesem Kontext zu rechtfertigen.

Die aktuelle Klassifikation mit reliablen Störungsdiagnosen erlaubt bereits in vielen Bereichen die rationale Psychopharmakotherapie, z. B. im Bereich der depressiven Störungen einschließlich der Berücksichtigung von »komorbiden« Störungen (z. B. *major depression* mit Panikstörung) (Pincus et al. 2004).

Die gegenseitige Befruchtung von Psychopharmakologie und Diagnostik zeigt sich ebenso in Ansätzen zur so genannten *pharmacological dissection* (Levine et al. 2001), bei der aufgrund der Reaktion auf ein pharmakologisch definiertes Wirkprinzip (etwa die selektive Hemmung des Serotonintransporters) eine Unterscheidung psychischer Störungen wie Angst oder Depression vorgenommen werden soll. Aktuelle Studien erweitern diesen Ansatz um genetische Befunde, die z. B. für verschiedene genetische Varianten des Serotonintransporters unterschiedliche Dispositionen für depressive Störungen und unterschiedliche Pharmakaresponse und -verträglichkeit implizieren (Pharmakogenetik) (Caspi et al. 2003; Kirchheiner et al. 2003). Dieses Vorgehen kann unser Wissen über diagnostische Einheiten im Sinne funktioneller Diagnosen und biologisch orientierter Klassifikationen (»Serotoninmangelsyndrom«) erweitern (Benkert 1990). In jedem Fall kann ein solches Vorgehen die Skepsis gegenüber bereits vermeintlich feststehenden, nosologischen »Einheiten« unterstreichen.

21.4 Entwicklungsperspektiven: Mehrebenendiagnostik und Endophänotypen

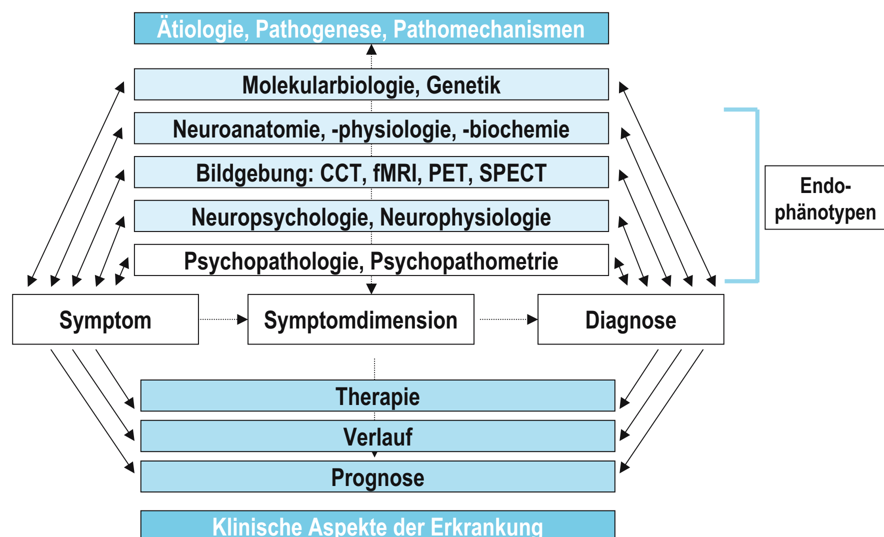
Aus wissenschaftstheoretischer Sicht sind Diagnosen und Klassifikationen von Krankheiten letztlich nur in ihrem Kontext verstehbar und sinnvoll. Eine von den wissen-

schaftlichen Methoden und einem Zweck (Forschung, Behandlung, Ökonomie) losgelöste Konzeption von Krankheit und eine Systematik von Krankheiten oder Störungen gibt es im strengen Sinne nicht (Brauchli 1981). Der aktuelle, empirisch-positivistische Ansatz der Klassifikationssysteme sollte daher auch nicht zu einem lähmenden Ätiologie-Skeptizismus werden oder die Fragestellungen den Methoden unterordnen (Kraus 1996). Gleichwohl muss die biologische Psychiatrie auch mithilfe der Psychopharmakologie und entsprechenden biologischen Parametern Diskontinuitäten (Kendell 1975) und damit abgrenzbare Einheiten der deskriptiv unterschiedlichen und klassifikatorisch unterschiedenen psychischen Störungen noch nachweisen (Janzarik 1988). Unter Berücksichtigung der Vorläufigkeit vieler Konzeptionen und der ursprünglichen primären Zielsetzung der aktuellen Klassifikationen, die Reliabilität und Präzision der Klassifikation und Dokumentation zu erhöhen, können auch in der Psychiatrie nosologische Einordnungen und Diagnosestellungen – wie in anderen Bereichen der Medizin – erfolgen (z. B. essenzielle Hypertonie, Epilepsie, s. unten).

Jede nichtätiologisch begründete Klassifikation unterliegt naturgemäß zeitlichen Wandlungen und Fortschritten (WHO 1994). Dadurch wird die Vergleichbarkeit von Studien, die mit jeweils gültigen und aktuellen Klassifikationssystemen durchgeführt wurden, im Längsschnitt reduziert. Deshalb sind klassifikationsunabhängige, standardisierte Messungen besonders geeignet, dimensionale Aspekte verschiedener Störungen und deren Änderung unter Behandlung zu erfassen. Für die psychopharmakologische Forschung ist dabei die exakte Beschreibung psychischer Funktionen auf möglichst vielen Beobachtungsebenen derzeit die am ehesten zielführende Strategie (**Suche nach Endophänotypen**) (▣ Abb. 21.5). Bei diesen Beobachtungsebenen ist – vergleichbar der Herzauskultation und der Blutdruckmessung bei vermuteten internistischen Störungen – die exakte und reliable, d. h. von trainierten Untersuchern mit geeigneten Messinstrumenten durchgeführte psychopathologische Befunderhebung, weiterhin unabdingbar, sie wird aber zunehmend durch Befunde aus Molekulargenetik (biologische Marker), Elektrophysiologie und struktureller sowie funktioneller Bildgebung ergänzt (▣ Abb. 21.5).

Bereits mit Erscheinen des DSM III wurde das rein deskriptive Vorgehen kritisiert (Akiskal 1980) und gefordert, Erkenntnisse der biologischen Psychiatrie in den diagnostischen Prozess einzubeziehen. Wenn auch die bis heute vorliegenden biologischen Marker – z. B. Reaktionen auf Provokationstests oder Genotypisierung und Response auf spezifische, psychopharmakologische Behandlungen – noch nicht hinreichend spezifisch zur Diagnostik geeignet sind, ist die Etablierung und Integration solcher Befunde zur Erhöhung der Validität der Diagnostik wünschenswert (Robins u. Guze 1970). Mit Blick auf andere medizinische Disziplinen ist zu berücksichtigen, dass Diagnosen wie »Epilepsie« oder »essenzielle Hypertonie« zunächst ebenso phänomenologisch-deskriptiv entstanden und erst in einem zweiten Schritt mit häufig zunächst unspezifischen biologischen Auffälligkeiten assoziiert worden sind, die dann Ausgangspunkt für spezifische Hypothesen und ätiologische bzw. pathophysiologische Modelle wurden. Dennoch ist die Bedeutung solcher Konstrukte für die Ursachen- und Zusammenhangsforschung und damit für die kausale Therapie der Erkrankungen nicht zu unterschätzen.

Der Weg der **Mehrebenendiagnostik** wird derzeit beschritten, indem so genannte Endophänotypen etabliert und definiert werden, wofür messbare, »latente« Konstrukte beschrieben werden, die zwischen Genotyp oder Ätiologie und sichtbarer Erkrankung oder Störung liegen (Lenzenweger 1999; Zobel u. Maier 2004; Panksepp 2006). Dabei wird dem Konzept der Mehrebenenanalyse Rechnung getragen, das neben phänomenologisch-psychopathologischen Befunden auch Parameter mit angenom-



▣ **Abb. 21.5.** Stellenwert der Diagnostik bei psychiatrischen Störungen. *CCT* kraniale Computertomographie, *fMRI* funktionelle Magnetresonanztomographie, *PET* Positronenemissionstomographie, *SPECT* Einzelphotonenemissionstomographie. (Mod. nach Müller 2003)

mener größerer Nähe zu molekularbiologischen Prozessen mit einbezieht (Gottesman u. Gould 2003). Im Fall komplexer neuropsychiatrischer Erkrankungen werden genetische, neurophysiologische, biochemische und pharmakologische, endokrinologische, neuroanatomische sowie kognitiv-neuropsychologische Test- und Messergebnisse, die der einfachen Beobachtung nicht zugänglich sind, kombiniert, um pathologische Muster mit höherer Spezifität und größerer Erklärungseffizienz zu etablieren (Gottesman u. Gould 2003; Zobel u. Maier 2004; Gould u. Gottesman 2006).

Weitere Möglichkeiten sind im Bereich tierexperimenteller Arbeiten zu sehen. Die exakte Verhaltensbeobachtung und Mehrebenenanalyse (»Endophänotypisierung«) von Tieren im Rahmen reliabler und zunehmend validierter Modelle psychischer Störungen kann unter Einsatz von spezifischen pharmakologischen und genetischen Methoden (z. B. Knock-out- und Knock-in-Mäuse) nicht nur Aufschluss über die Wirkungsweise von Psychopharmaka geben, sondern auch einen Beitrag zur biologisch fundierten Klassifikation und Nosologie in der Psychiatrie leisten (Rudolph u. Möhler 2004).

Literatur

Akiskal HS (1980) External validating criteria for psychiatric diagnosis: their application in affective disorders. J Clin Psychiatry 41: 6–15

American Psychiatric Association (APA) (1987) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edn, Revised (DSM-III-R). APA, Washington, DC

American Psychiatric Association (APA) (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn (DSM-IV). APA, Washington, DC

American Psychiatric Association (APA) (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, Text Revision (DSM-IV-TR). APA, Washington, DC

Arbeitskreis OPD (2001) (Hrsg) Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik. 3. Aufl. Huber, Bern

Benkert O (1990) Functional classification and response to psychotropic drugs. Psychopharmacol Ser 8: 155–163

Brauchli B (1981) Zur Nosologie in der Psychiatrie. Enke, Stuttgart

Burchard JM (1980) Lehrbuch der systematischen Psychopathologie. Bd I–III. Schattauer, Stuttgart

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 301: 386–389

Freyhan (1955) Course and outcome of schizophrenia. Am J Psychiatry 112: 161–199

Frommer J (1996) Charakterisierung der eigenen Persönlichkeit und subjektive Krankheitsvorstellungen: ihre Bedeutung für die klinische Diagnostik. In: Saß H (Hrsg) Psychopathologische Methoden und psychiatrische Forschung. Fischer, Jena, S 192–207

Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry 160: 636–645

Gould TD, Gottesman II (2006) Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models.Genes Brain Behav 5: 113–119

Gross G, Huber G, Saß H (Hrsg) (1998) Moderne psychiatrische Klassifikationssysteme. Schattauer, Stuttgart

Hamilton M (1984) Klinische Psychopathologie. Enke, Stuttgart

Huber G (1987/2005) Psychiatrie, 7. Aufl. Schattauer, Stuttgart

Jablensky A, Kendell RE (2002) Criteria for assessing a classification in psychiatry. In: Maj M, Gaebel W, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N (eds) Psychiatric diagnosis and classification. Wiley, Chichester, pp 1–24

Janzarik W (1988) Strukturdynamische Grundlagen der Psychiatrie. Enke, Stuttgart

Kendell RE (1975) The role of diagnosis in psychiatry. Blackwell, Oxford

Kirchheiner J, Bertilsson L, Bruus H, Wolff A, Roots I, Bauer M (2003) Individualized medicine – implementation of pharmacogenetic diagnostics in antidepressant drug treatment of major depressive disorders. Pharmacopsychiatry 36(Suppl 3): S235–S243

Kraus A (1996) Die Bedeutung der Intuition für die psychiatrische Diagnostik und Klassifikation. In: Saß H (Hrsg) Psychopathologische Methoden und psychiatrische Forschung. Fischer, Jena, S 156–169

Lenzenweger MF (1999) Schizophrenia: refining the phenotype, resolving endophenotypes. Beh Res Ther 37: 281–295

Levine J, Cole DP, Chengappa KN, Gershon S (2001) Anxiety disorders and major depression, together or apart. Depr Anx 14: 94–104

Müller MJ (2003) Psychopathologie und Psychopathometrie in der biologisch-psychiatrischen Schizophrenieforschung. In: Hippius H (Hrsg) Universitätskolloquien zur Schizophrenie, Bd 1. Steinkopff, Darmstadt, S 215–218

Panksepp J (2006) Emotional endophenotypes in evolutionary psychiatry. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30: 774–784

Pincus HA, Tew JD, First MB (2004) Psychiatric comorbidity: is more less? World Psychiatry 3: 18–23

Regier DA (2003) Mental disorder diagnostic theory and practical reality: an evolutionary perspective. Health Aff 22: 21–27

Robins E, Guze SB (1970) Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. Am J Psychiatry 126: 983–987

Rudolph U, Möhler H (2004) Analysis of $GABA_A$ receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 44: 475–498

Sartorius N, Jablensky A, Regier DA, Burke JD, Hirschfeld RMA (1990) (eds) Sources and traditions of classification in psychiatry. Hogrefe and Huber Publishers, Toronto

Saß H (1996) Persönlichkeitslehre in der Psychiatrie. In: Saß H (Hrsg) Psychopathologische Methoden und psychiatrische Forschung. Fischer, Jena, S 224–238

Scharfetter C (1985) Allgemeine Psychopathologie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart

Schüttler R (2000) Deskriptives Klassifikationskonzept mit operationalisierten Kriterien für die Einteilung psychiatrischer Störungen im Erwachsenenalter. Zuckschwerdt, Augsburg

Weltgesundheitsorganisation (WHO) (1992) Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, Bern

Weltgesundheitsorganisation (WHO) (1994) Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Kapitel V (F) Forschungskriterien. Huber, Bern

Wing JK, Cooper JE, Sartorius N (1982) Die Erfassung und Klassifikation psychiatrischer Symptome. Beschreibung und Glossar des PSE (Present State Examination) – ein Verfahren zur Erhebung des psychopathologischen Befundes. Beltz, Göttingen

Zimmerman M, Mattia JI (1999) Psychiatric diagnosis in clinical practice: is comorbidity being missed? Compr Psychiatry 40: 182–191

Zobel A, Maier W (2004) Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. Nervenarzt 75: 205–214

22 Studien mit Psychopharmaka

Ralf Kohnen und Heike Beneš

22.1 Historischer Überblick

Aus heutiger Sicht liest sich die klinische Erforschung der ersten modernen Psychopharmaka bis zur Markteinführung unglaublich. Der französische Pharmahersteller Rhône-Poulenc entschloss sich Ende 1951, **Chlorpromazin** nach ersten Erfahrungen in der Anästhesiologie auch in psychiatrischen Indikationen einzusetzen. Delay und Deniker erhielten das Medikament zur Behandlung von Manikern im Februar 1952; erste Berichte und Publikationen über Einzelfälle sowie eine offene Studie an 20 Patienten erschienen im Mai und Juni 1952 (Deniker 1988, S. 122f). Im Herbst 1952 wurde das Medikament für die Behandlung von schweren psychischen Störungen, bei denen deutliche vegetative Syndrome nachweisbar sind, zugelassen (Staehelin u. Kielholz 1953).

Chlorpromazin markiert einen der Anfänge der modernen Psychopharmakologie (Linde 1988). Die Geschichte dieser Substanz stellt ein Beispiel für die extrem kurze Gesamtentwicklungszeit eines neuen Psychopharmakons von nur ca. einem Jahr dar, wie sie zu Beginn dieser Ära typisch war..

Die **Entwicklungszeiten** von Psychopharmaka sind danach stetig gestiegen: Für Medikamente, die zwischen 1983 und 1994 weltweit erstmals am Menschen angewandt wurden (sog. präklinische Erprobung nicht beachtet) und in den USA eine Zulassung erhielten, betrug der Zeitraum empirischer Untersuchungen (klinische Studien der Phasen I–III) 7,7 Jahre, und es waren 9,5 Jahre für den Zeitraum zwischen dem Beginn der ersten klinischen Studien und der Erteilung der Zulassung durch die zuständige Behörde. Dabei erreichten nur 18% der ursprünglich in die empirische Erprobung aufgenommenen Medikamente (bevorzugt Hypnotika und Serotoninwiederaufnahmehemmer) auch eine Zulassung (DiMasi et al. 2004). Bei den übrigen wurde die Entwicklung vonseiten der Hersteller zumindest in der ursprünglich geplanten Indikation einer zentralnervösen Störung vorzeitig abgebrochen. Ein Beispiel: Tropisetron wurde in den 1980-er Jahren als Anxiolytikum geprüft, danach aber als Antiemetikum zur Zulassung gebracht.

Solange psychiatrische Krankheiten nicht anhand biomedizinischer (z. B. pathophysiologischer, patho- oder pharmakogenetischer) Modelle hinreichend gut erklärt und störungsspezifische Medikamente für definierte Teilgruppen von Patienten entwickelt werden können, beruht die Entwicklung neuer Medikamente auf **empirischen Erfahrungen** aus der Anwendung am Tier und am Menschen. Das hat sich seit der Entdeckung der Chlorpromazinwirkung bei Patienten, die an Manie oder Schizophrenie erkrankt waren, im Grundsatz nicht geändert. Viel strenger geworden sind allerdings die klinischen, methodischen, biometrischen, ethischen und juristischen Anforderungen an Arzneimittelprüfungen und andere Bedingungen, die mit der Entwicklung von Psychopharmaka und anderen Medikamenten verknüpft sind, z. B. bei der Durchführung solcher Studien.

22.2 Formalien klinischer Studien

22.2.1 Definitionen

Unter einer **klinischen Studie** (*clinical trial* oder synonym: *clinical study*) wird eine Untersuchung am Menschen verstanden, die zum Ziel haben kann,
- die klinischen, pharmakologischen und/oder pharmakodynamischen Wirkungen eines Prüfpräparats zu entdecken oder zu bestätigen und/oder
- unerwünschte Reaktionen auf das Prüfpräparat zu identifizieren und/oder
- die Resorption und Verteilung, die Metabolisierung und die Elimination eines Prüfpräparats zu bestimmen, um die Sicherheit in der Anwendung und der Wirksamkeit eines Medikaments kontrollieren zu können.

Prüfpräparat (englische allgemeinere Bezeichnung: *investigational product*) bezeichnet nach § 3 der Verordnung zur guten klinischen Praxis (*good clinical practice* GCP) aus dem Jahr 2004 dabei:

> Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Vergleichsbehandlung verwendet oder zum Erzeugen bestimmter Reaktionen am Menschen eingesetzt werden. Hierzu gehören Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, und zugelassene Arzneimittel, wenn diese im Rahmen einer klinischen Prüfung am Menschen in einer anderen als in der zugelassenen Darreichungsform oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über das zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden. (GCP-Verordnung, Bundesgesetzblatt 2004, S. 2082)

Mit »Prüfpräparat« werden in diesem Beitrag alle Substanzen bezeichnet, die im Fokus einer klinischen Studie stehen.

22.2.2 Die neue Kultur klinischer Studien in Europa nach 1991

Gute klinische Praxis

Die bedeutsamste Änderung in der Kultur klinischer Studien war die Einführung der guten klinischen Praxis (GCP), in Europa erstmals im Jahr 1991. In den USA haben derartige Richtlinien eine lange Tradition; die ersten Richtlinien zur Entwicklung neuer Medikamente wurden von der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (*Food and Drug Administration*) bereits 1962 veröffentlicht und in den Folgejahren ergänzt (1970ff) und aktualisiert (1980ff: modifizierte Richtlinien von 1962). Vor allem unter dem Gesichtspunkt der Ethik von Versuchen

am Menschen ist die sog. Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes WMA (*World Medical Association*) ein essenzielles Dokument zur Planung, Durchführung, Auswertung und Publikation von klinischen Studien. Sie wurde erstmals 1964 in Helsinki veröffentlicht und seitdem fortlaufend aktualisiert – die letzte, 6. Version (Edinburgh 2000, *http://www.wma.net/e/policy/b3.htm*) mit erklärenden Fußnoten zu plazebokontrollierten Studien (§ 29, Washington 2002) und zur Behandlung von Studienpatienten nach Ende einer klinischen Studie (§ 30, Tokio 2004). Im Jahr 1997 veröffentlichte die ICH (*International Conference on Harmonization*) die *ICH Guideline for Good Clinical Practice*, die heute noch Gültigkeit hat (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, *ICH Topic E6*; EMEA 1997).

Diese Richtlinie für die gute klinische Praxis der ICH stellt einen Konsens der Gesundheitsbehörden der USA, der Europäischen Union und Japans über einen einheitlichen Standard klinischer Studien dar und soll deren wechselseitige Anerkennung durch die Zulassungsbehörden der einzelnen Länder erleichtern. Australien, Kanada, die skandinavischen Länder und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren in die Entwicklung der Richtlinien involviert. GCP ist danach ein **internationaler, ethischer und wissenschaftlicher Standard** für die Planung, Durchführung und Dokumentation von Daten sowie die Berichterstattung klinischer Studien am Menschen.

Dieser GCP-Standard beruht auf zwei zentralen Säulen:

1. Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohlbefindens von Teilnehmern an klinischen Studien, hier besteht Einklang mit den Prinzipien, die auf die Deklaration von Helsinki zurückgehen,
2. Glaubwürdigkeit (Validität) der erhobenen Daten.

Leitlinien für klinische Studien

Die Ausarbeitung detaillierter Leitlinien/Empfehlungen zur Umsetzung dieses allgemeinen Standards ist ein laufender Prozess, der unter dem Dach der EMEA durch das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP, früher CPMP: *Committee for Proprietary Medicinal Products*, Ausschuss für Arzneispezialitäten) organisiert und verantwortet wird (*http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm*).

Gegenwärtig liegen 15 indikationsübergreifende Leitlinien (E1A–E11, E14, M3, S6) vor, die unterschiedliche Fragestellungen im Rahmen einzelner klinischer Studien oder ganzer Entwicklungsprogramme für die Zulassung eines Medikaments regeln (▣ Übersicht zu verbindlichen Teilaufgaben).

Wesentliche verbindliche Teilaufgaben bei der Planung, Durchführung und Auswertung einer klinischen Studie

Vorbereitung
- Design und Prüfplan
- Dokumentationsbogen (*case record form* CRF)
- Zentrums- und Prüferauswahl
- Finanzierung
- Probandenversicherung
- Haftpflicht (Prüfer, Wegeversicherung etc.)
- Verträge

Durchführung
- Studien- und Datenmanagement
- Qualitätssicherung und -kontrolle einschließlich Monitoring und Auditing
- Bereitstellung und Handhabung des IMPD (*Investigational Medicinal Product Dossier*: Dokument, das alle verfügbaren Angaben zur Qualität und Herstellung des Prüfpräparates, zu vorhandenen toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen, zu Daten aus früheren klinischen Studien sowie einige formale Angaben zum Prüfpräparat, z. B. Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis, enthält)
- Laufende Sicherheitsevaluierung
- Melden von SUSARs (*suspected/unexpected serious adverse reactions*; für die zu untersuchende Medikation bislang unbekannte, aber mit ihr möglicherweise bis sicher zusammenhängende, schwer wiegende unerwünschte Reaktionen)
- Jahresberichte zur Sicherheit

Regulatorische Schritte
- Beantragung einer EudraCT-Nummer für die klinische Studie bei der EU (EudraCT: *European Clinical Trials Database*; ein eindeutiger Code für eine klinische Studie ist zu beantragen; *http://eudract.emea.europa.eu/*)
- Genehmigung durch die zuständige Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM)
- Zustimmende Bewertung durch die federführende Ethikkommission
- (Anzeige nach § 67 Arzneimittelgesetz)
- Nachträgliche Änderungen

Abschluss
- Datenauswertung
- Prüfberichterstellung
- Archivierung wesentlicher Dokumente und Aufzeichnungen
- Publikation

Die **ICH-Papiere** sind Leitlinien (*notes for guidance*), die das aktuelle Wissen über klinische Studien als Empfehlungen zur Umsetzung von GCP zu Papier gebracht haben. Sie sind rechtlich nicht verbindlich. Allerdings sind die grundlegenden Bestimmungen aus der *ICH-GCP-Guideline* (E6) rechtsverbindlich durch eine sog. »Direktive der Europäischen Union zu klinischen Studien« geworden, der *GCP Directive 2005/28/EC* (*European Commision* 2005). Sie wurde von der EU am 8. April 2005 herausgegeben und war bis zum 29. Januar 2006 in das Landesrecht der EU-Mitgliedsstaaten umzusetzen. Sie regelt die Durchführung aller Arten von klinischen Studien mit Ausnahme nichtintervenierender Studien wie z. B. Anwendungsbeobachtungen.

Eine weitere Direktive der Europäischen Union, die *Clinical Trials Directive 2001/20/EC* (*European Parliament and Council* 2001) – herausgegeben am 4. April 2001 und umgesetzt in deutsches Recht im August 2004 – vereinheitlicht die Gesetzgebung der EU-Mitgliedsstaaten insbesondere in Bezug auf

- den Schutz der Studienpatienten und -probanden, unter besonderer Berücksichtigung von minderjährigen und nichteinwilligungsfähigen, erwachsenen Prüfungsteilnehmern,
- das Bewertungs- und Genehmigungsverfahren durch Ethikkommissionen und Gesundheitsbehörden der Mitgliedsstaaten,
- die Meldung unerwünschter Ereignisse.

EU-Direktiven sind Richtlinien, die in **nationales Recht** umgesetzt werden müssen. Das ist in der Zwölften Novelle des Arzneimittelgesetzes der Bundesrepublik Deutschland (AMG, Juli 2004, in Kraft getreten im August 2004) geschehen. Eine weitere, 14. Novelle zur Änderung des AMG ist bereits veröffentlicht, aber noch nicht rechtskräftig (die 13. Novelle beinhaltet Änderungen zu Tierarzneimitteln). Das Gesetz regelt in § 40 allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung, in § 41 besondere Voraussetzungen der klinischen Prüfung bei kranken Personen, und in § 42 Verfahren bei der Ethikkommission und Genehmigungsverfahren der Bundesoberbehörde, des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Die detaillierte Umsetzung der EU-Direktive nach § 42, Absatz 3 AMG, erfolgte in der sog. **GCP-Verordnung** (GCP-V).

Zu den Gesetzen und Richtlinien, die derzeit die klinische Forschung in Deutschland insgesamt bestimmen, Abb. 22.1.

22.2.3 Der rote Faden durch das Richtlinienlabyrinth

Das Fundament jeder klinischen Forschung am Menschen bildet die **Deklaration von Helsinki**, die auf nur zwei Seiten die absolut gültigen ethischen Grundprinzipien darlegt. In der *ICH-GCP-Guideline* finden sich dann die Standards für die Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen, die sicherstellen sollen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die erhobenen Daten glaubwürdig und korrekt sind. Die grundlegenden Aufgaben von Ethikkommissionen, Prüfern und Sponsoren sowie die Inhalte von Prüfplänen und Prüferinformationen und die einzuholenden essenziellen Dokumente (z. B. Einverständniserklärung der teilnehmenden Patienten) werden in dieser Leitlinie dargelegt.

Mit dem Basiswissen aus der Deklaration von Helsinki und der *ICH-GCP-Guideline* können dann für spezielle Aufgaben (z. B. Einreichung bei Behörden und Ethikkommission, Meldung von unerwünschten Ereignissen etc.) die **nationalen** (für Deutschland: AMG- und GCP-Verordnung, GCP-V) und **internationalen** Gesetze, Richtlinien (*EU Clinical Trials Directive* CTD und GCP-Direktive) und Empfehlungen (*guidance documents*) herangezogen werden. Für Österreich und andere europäische Länder sind die entsprechenden nationalen Gesetzgebungen zu berücksichtigen (in **Österreich** das Arzneimittelgesetz unter *http://www.ris.bka.gv.at/bundesrecht/*, für die **Schweiz** das Heilmittelgesetz unter *http://www.admin.ch/ch/d/sr/8/812.21.de.pdf*, s. auch den Internetauftritt der zentralen schweizerischen Überwachungsbehörde für Heilmittel, Swissmedic, unter *http://www.swissmedic.ch*).

In der Praxis einer in Deutschland eingereichten Studie, die in mehreren EU-Ländern durchgeführt wurde,

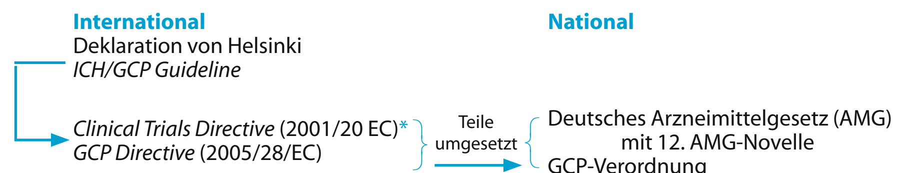


Abb. 22.1. Verknüpfung von internationalen, europäischen und nationalen Richtlinien und Gesetzen

* *Clinical Trials Directive* (CTD) ergänzt um vier »Detailed Guidance-Dokumente« zu:
- Antrag auf Genehmigung, Meldung von Ergänzungen und Anzeige des Endes der Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde
- Vorlage bei der Ethikkommission
- Erfassung, Verifizierung und Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen
- Europäische Datenbank der »*Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*«

sind die in Tab. 22.1 dargestellten Kernaktivitäten erforderlich.

Die Situation wird noch wesentlich komplexer in klinischen Studien, die von einem Wissenschaftler initiiert und – ggf. mit finanzieller Unterstützung eines pharmazeutischen Unternehmens oder durch öffentliche Fördermittel – an einer oder mehreren Universitäten durchgeführt werden. Dazu zählen auch sog. Therapieoptimierungsstudien, in denen z. B. eine Standardmonotherapie gegen eine Kombination dieser Therapie mit einem anderen Arzneimittel untersucht wird. In diesen so genannten **prüferinitiierten klinischen Studien** (*investigator-initiated trials* IIT) ist der Untersucher gleichzeitig der Sponsor der Studie. Der Typus der IIT kommt gegenwärtig zunehmend häufiger zur Anwendung, weil er pharmazeutische Unternehmen von vielfältigen formalen Aufgaben entlastet, andererseits aber Wissenschaftlern die Chance gibt, spezielle, häufig theoriegeleitete oder auch klinisch relevante Fragestellungen mit einer ausreichenden Fallzahl von Patienten unter den formalen Bedingungen des ICH-GCP und seiner rechtlichen Umsetzung zu untersuchen. Aber auch für diese Studien gelten die oben dargestellten Richtlinien, Gesetze und Verordnungen und damit auch alle in Tab. 22.1 genannten Aufgaben.

22.2.4 Gute klinische Praxis und wissenschaftliche Forschung

Ein kurzer Abriss der Situation eines Untersuchers – sei er aus der Industrie oder dem akademischen Bereich –, der eine klinische Studie mit einem zugelassenen oder noch nicht zugelassenen Medikament durchführen will, lässt die hohe Komplexität dieses Unterfangens erahnen. Die regulatorischen Abteilungen von pharmazeutischen Unternehmen werden in Kürze personell umfangreicher besetzt sein als ihre Forschungsabteilungen. Gründe dafür sind nicht nur das erforderliche Know-how und der bürokratische Aufwand, sondern auch die Notwendigkeit von Spezialkenntnissen in der Sprache, v. a. der gebräuchlichen Abkürzungen, bei den unter hohen Qualitätsansprüchen stehenden Prozessen und letztlich auch in der (meist formal-juristischen) Denkweise. Hinzu kommen hohe Aufwendungen für die sog. **Pharmakovigilanz**, die Überwachung der Sicherheit der Anwendung eines Arzneimittels mit fortlaufenden und zeitlich eng terminierten Berichten. Pharmakovigilanz kann definiert werden als

> … Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen. (AVP 2005)

Tab. 22.1. Allgemeine, studienrelevante ICH-Leitlinien[a]

Bezeichnung	Inhalt
E1A: CPMP/ICH/375/95	*The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drug-Intended Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions*
E2A: CPMP/ICH/377/95	*Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*
E2B:CPMP/ICH/287/95	*Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports*
E2C: CPMP/ICH/288/95	*Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs*
E3: CPMP/ICH/137/95	***Structure and Content of Clinical Study Reports***
E4: CPMP/ICH/378/95	*Dose-Response Information to Support Drug Registration*
E5: CPMP/ICH/289/95	*Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data*
E6: CPMP/ICH/135/95	***Good Clinical Practice: Consolidated Guidelines***
E7: CPMP/ICH/379/95	*Studies in Support of Special Populations:* ***Geriatrics***
E8: CPMP/ICH/291/95	***General Considerations for Clinical Trials***
E9: CPMP/ICH/363/96	***Statistical Principles for Clinical Trials***
E10: CPMP/ICH/364/96	*Choice of Control Group in Clinical Trials*
E11: CPMP/ICH/2711/99	*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the* ***Paediatric Population***
E14: CPMP/ICH/2/04	*The Clinical Evaluation of QT/QT Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs*
M3: CPMP/ICH/286/95	*Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals*
S6: CPMP/ICH/302/95	*Safety Studies for Biotechnology-Derived Products*

[a] Verfügbar im Internet unter *http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm*

Auf der akademischen Seite korrespondiert mit dieser Entwicklung die Entstehung von **Kompetenzzentren** klinischer Forschung, die zumindest bei der Erhebung und Dokumentation der Daten einer klinischen Studie assistieren, gelegentlich aber auch das gesamte Spektrum aller Aktivitäten abdecken können. Der häufigere Fall besteht in der Einbeziehung von **Auftragsforschungsinstituten** (*contract research organizations* CRO), die das entsprechende Fachwissen gegen Honorar zur Verfügung stellen und alle anfallenden Aufgaben abdecken können.

Aus Sicht des akademischen Forschers besteht das Dilemma darin, dass der umrissene bürokratische Aufwand und die nicht unerheblichen Kosten dafür immer anfallen, unabhängig davon, ob es sich um

- eine Erkundungsstudie mit sehr wenigen Patienten,
- eine Untersuchung eines Medikaments im Rahmen einer Doktorarbeit,
- eine pharmakokinetische, -dynamische oder -genetische Studie oder
- eine große, Hypothesen testende und auch für die weltweite Zulassung eines Medikaments relevante Studie mit hunderten Patienten.

handelt. Eine ganz wesentliche Konsequenz ist der **Rückgang von klinischen Studien** – dies v. a. in der Grundlagenforschung, in der Medikamente ja häufig auch als »Werkzeuge« zur Untersuchung von z. B. pathophysiologischen Hypothesen eingesetzt werden.

Die GCP-Richtlinien sind **rechtlich in Kraft**, und ein absichtlicher oder fahrlässiger Verstoß dagegen kann strafrechtlich verfolgt werden. Die Frage stellt sich: Sind Patienten in einem Vorversuch weniger im Hinblick auf ihre Rechte und die Sicherheit der Behandlung geschützt, sind die Daten weniger valide, ist der wissenschaftliche Ertrag geringer, wenn Studien ohne den GCP-Formalismus, wohl aber im Sinne von GCP durchgeführt werden? Es gibt Ansätze, Erleichterungen für solche prüferinitiierten Studien zu schaffen; diese sind jedoch rudimentär und noch nicht gesetzlich abgesichert. Die nichtkommerzielle Forschung und die Grundlagenforschung mit Arzneimitteln brauchen eigene Standards, die sich nicht orientieren müssen an der Harmonisierung von zulassungsrelevanten Studien in USA, Japan und Europa, sondern nur an ethischen und wissenschaftlichen Grundsätzen, die es im Rahmen der gegenwärtigen arzneimittelrechtlichen Lage zu definieren gilt. Deren Etablierung steht noch bevor.

22.3 Wissenschaftliche Planung klinischer Studien

22.3.1 Richtlinien und Empfehlungen

Für die Planung klinischer Studien mit Psychopharmaka liegen **indikationsspezifisch** Leitlinien wissenschaftlicher Vereinigungen oder von Untersuchergruppen vor (▶ Kap. 23), in denen auch zur Planung klinischer Studien Stellung genommen wird. Beispielsweise ist es ausdrückliches Ziel der WFSBP (*World Federation of Biological Psychiatry*), Therapierichtlinien zu veröffentlichen, die im Wesentlichen auf Ergebnissen anspruchsvoller klinischer Studien beruhen.

Darüber hinaus hat auch die Europäische Zulassungsbehörde EMEA und das zuständige CHMP in seinen *Efficacy Working Group – Human* Richtlinien (unterschieden nach verschiedenen Entwicklungsstadien in *concept paper*, *draft* und *adopted guidelines*) und Empfehlungen (*points to consider*) zu verschiedenen **psychiatrischen und neurologischen Indikationen** veröffentlicht (San Miguel u. Vargas 2006; für einzelne Dokumente s. *www.emea.europa.eu/index/indexh1/htm*). Zusätzlich werden auch methodische Fragen wie z. B. die Wahl eines klinisch (ir)relevanten Unterschieds zwischen Behandlungen, für Studien mit kleinen Patientenzahlen oder die Wahl von Kontrollgruppen allgemein geregelt. Es ist geplant, die indikationsspezifischen Dokumente in Abständen von fünf Jahren zu aktualisieren.

Diese Arbeitsgruppen setzen sich paritätisch aus Mitgliedern aller EU-Staaten sowie der Staaten der *European Free Trade Association* (EFTA) Island, Norwegen und Liechtenstein (nicht aber der Schweiz) und einigen weiteren Mitgliedern zusammen. In der Regel arbeiten Vertreter der nationalen Gesundheitsbehörden in diesen Gremien; Experten auf bestimmten medizinischen Gebieten wie z. B. zu Studien in psychiatrischen oder neurologischen Indikationen können an der Erstellung und Revision der genannten Dokumente mitwirken. Diese Stellungnahmen haben eine große Bedeutung bei der Zulassung neuer Medikamente für eine Indikation. Bedeutsame Abweichungen in einzelnen Studien, z. B. von der Auswahl vorgeschlagener (Haupt-)Zielkriterien zum Wirksamkeitsnachweis oder von diagnostischen Kriterien, sind in den einzelnen Prüfplänen und Studienberichten zu rechtfertigen, um die Chancen einer befürwortenden Bewertung eines Zulassungsantrags zu erhalten.

Richtlinien und Empfehlungen zu Arzneimittelstudien beruhen auf vorhandenem Erfahrungswissen und tradieren damit bisheriges Wissen. Diese Dokumente haben viele Vorteile: insbesondere schaffen sie einen Bezugsrahmen für Vergleiche zwischen neuen und bereits in der klinischen Routine etablierten, einzelnen Medikamenten oder psychopharmakologischen Prinzipien. Zudem erlauben sie Vergleiche zwischen klinischen Populationen – in der Regel unter Anwendung einer vergleichbaren wissenschaftlichen Methodologie.

22.3.2 Fragestellungen klinischer Studien

Wissenschaftstheoretisch gesehen, gibt es insbesondere zwei **grundlegende Typen** klinischer Studien (▣ Übersicht).

Grundtypen klinischer Studien

1. **Explorativer Ansatz:** Es liegt noch nicht genügend Wissen zu einem neuen Medikament (z. B. Dosierung, Behandlungsdauer) vor, das die Generierung einer spezifischen Fragestellung (statistische Hypothese mit exakt definiertem Endpunkt) erlaubt.
2. **Konfirmatorischer Ansatz:** In einer beweisführenden Studie sollen die Wirksamkeit oder bestimmte Aspekte der Arzneimittelsicherheit (z. B. Sedierung oder Gewichtszunahme) nachgewiesen werden. Dazu bedarf es spezifischer statistischer Hypothesen zu definierten Zielkriterien, die empirisch oder theoretisch begründet sind, vor Studienbeginn festgelegt und nach statistischen Regeln getestet werden.

Der **explorative Ansatz** kommt v. a. in frühen Phasen der Entwicklung eines Medikaments am Menschen zum Einsatz, in Studien der sog. Phasen I und II, während der **konfirmatorische Ansatz** für die Studien gewählt wird, die letztlich Basis für den Antrag auf Zulassung eines Medikaments in einer bestimmten Indikation sind (Phase III).

Das **wissenschaftstheoretische Regelwerk** wird in klinischen Studien sehr streng gehandhabt. Das verlangt schon die Ethik der klinischen Forschung, nach der keine gesunde Versuchsperson (Proband) oder kein Patient einem Risiko, wie es jede Anwendung einer aktiven Substanz – bei Patienten auch eines Plazebos – in sich birgt, auszusetzen ist, wenn sich daraus nicht ein Erkenntnisgewinn erwarten lässt. Dieser kann auch darin bestehen, dass die Entwicklung eines Medikaments generell oder zumindest in einer bestimmten Indikation aufgegeben wird. Studien, die nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum geplant werden, sind aus ethischen Gründen obsolet, ebenso wie z. B. eine prüferinitiierte Studie, die als explorativ bezeichnet wird, weil die finanziellen Mittel für die erforderliche Fallzahl einer konfirmatorisch geplanten klinischen Studie nicht ausreichen.

Jede Studie benötigt somit eine (oder auch mehrere) Fragestellung(en), die sie beantworten soll. **Fragestellungen** zu formulieren erfordert Wissen, das sich auf Theorien (z. B. zur Pathophysiologie einer Erkrankung oder zur Pharmakologie eines Medikaments) oder auf vorliegende empirische Daten zum Studienziel gründet. Empirische Daten können aus präklinischen Studien (in vitro und am Tier gewonnen) stammen, aus Studien mit vergleichbaren Medikamenten (z. B. ein weiteres Johanniskrautpräparat, das einem anderen in der Extraktgewinnung oder in Inhaltsstoffen ähnlich ist) oder aus vorangegangenen Studien mit dem Prüfpräparat an Probanden oder Patienten.

An den Phasen klinischer Prüfung orientierte Fragestellungen

Die Fragestellungen klinischer Studien im Rahmen der Entwicklung eines neuen Medikaments folgen inhaltlich in der Regel einer bestimmten Reihenfolge, die üblicherweise den einzelnen Phasen der klinischen Prüfung zugeordnet werden. Allerdings ist diese Abfolge nicht zwingend.

Phase-I-Forschungsschwerpunkte: Humanpharmakologie und Verträglichkeit

Studien in dieser Phase werden bevorzugt an gesunden Probanden oder *symptomatic volunteers* durchgeführt, z. B. an Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, die sich ohne zu erwartenden therapeutischen Nutzen für eine Studie zur Verfügung stellen. Zu den häufigsten Fragestellungen gehören:

- Überprüfung der Verträglichkeit und Toxizität des geplanten Dosierungsbereichs eines Prüfmedikaments,
- Charakterisierung der Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination des Prüfmedikaments, also pharmakokinetische Informationen,
- Untersuchung möglicher Interaktionen mit anderen Medikamenten,
- pharmakodynamische Studien, in denen der Blutspiegel eines Prüfmedikaments zu möglichen Zielkriterien der (späteren) Wirksamkeitsevaluation in Beziehung gesetzt wird,
- erste Erfahrungen zur Wirksamkeit, insbesondere bei Prüfpräparaten, deren therapeutischer Benefit nach einer kurzen Anwendung, wie sie typisch für diese Studien ist, abgeschätzt werden kann (z. B. Wirkungseintritt von Antidepressiva).

Phase-II-Forschungsschwerpunkt: Explorative Untersuchung der Wirksamkeit

Phase-II-Studien werden an Patienten durchgeführt, um die therapeutische Wirksamkeit des Prüfpräparats zu erkunden. Je nach erwarteten Risiken bei der kontinuierlichen Anwendung des Prüfmedikaments am Menschen werden hospitalisierte oder ambulant zu behandelnde Patienten ausgewählt. So genannte **Proof-of-concept-Studien** sind gegenwärtig als erste Studien an Patienten mit einem neuen Medikament populär. In diesen werden unter Verwendung von doppelblinden, plazebokontrollierten Parallelgruppen- oder Cross-over-Designs durchaus häufig mehrere Dosierungen des Prüfpräparates verab-

reicht, um über die Beantwortung der Frage, ob sich für wenigstens eine Dosierung gegenüber Plazebo ein Vorteil zeigt, über die weitere Entwicklung eines Medikaments zu entscheiden. Eine statistisch abgesicherte Überlegenheit wird dabei häufig nicht angestrebt, wenngleich v. a. von Biometrikern die Meinung vertreten wird, dass auch solche Erkundungsstudien ausreichende Stichprobenumfänge haben sollten, um zumindest einen deutlichen Effekt auch statistisch als nichtzufällig einstufen zu können. Entscheidend ist die Auswahl der Endpunkte, der sog. **primären Zielkriterien**, auf denen sich die therapeutische Wirksamkeit oder auch die pharmakologische Aktivität abbilden können soll. In pharmakopsychiatrischen Interventionsstudien sind das in der Regel etablierte Skalensummenwerte oder Responder-Definitionen; bei neurologischen Studien werden gelegentlich Surrogatendpunkte gewählt (z. B. die Leistung in kognitiven Tests anstelle der Flare-Rate bei multipler Sklerose). Die untersuchten Populationen sind üblicherweise homogen, was nicht ausschließt, dass Patienten mit leichter und deutlicher Symptomschwere miteinander verglichen werden.

Eine häufige Fragestellung von Phase-II-Studien ist die **Dosisfindung**, die untersucht wird in Designs

- mit mehreren fixen Dosierungen,
- mit individuell optimierter Dosisfindung oder
- in sog. Dosis-Eskalations-Designs.

Ein ideales Ergebnis solcher durchaus auch konfirmatorisch geplanten Studien wäre die Identifikation der niedrigsten, der höchsten und der optimalen Dosis eines Prüfpräparats (z. B. 50, 300 und 150 mg eines trizyklischen Antidepressivums) anhand von Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten. Die explorativen Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit sind ausreichend, wenn genügend Informationen vorliegen, um eine groß angelegte, konfirmatorische Studie planen zu können; dazu gehören

- die Auswahl des optimalen Designs,
- der am besten geeigneten Zielkriterien (Methoden) und
- die Selektionskriterien für die zu untersuchenden Patienten.

Phase-III-Forschungsschwerpunkt: Nachweis der Wirksamkeit

Phase-III-Studien haben zum Ziel, in aussagefähigen Studien die Wirksamkeit und Sicherheit eines Prüfpräparats in einer definierten Indikation unter Anwendung strenger statistischer Kriterien nachzuweisen. Manchmal findet sich die Unterscheidung in Studien der Phase III-A (eigentliche Zulassungsstudien, zur Begründung des Antrags auf Zulassung) und III-B (Studien nach Einreichung des Antrags, in der Regel Prämarketing-Studien). Allerdings ist in diesen Studien nicht nur die statistische Signifikanz der konfirmatorischen Hypothesentests zu belegen, sondern auch die klinische Relevanz, z. B. eines Unterschieds zwischen Prüfpräparat und Plazebo. Dazu wird in der Regel das Maß der **Effektstärke** (Differenz zwischen zwei Behandlungen geteilt durch die Standardabweichung) verwendet. Werte > 0,8 zugunsten des Prüfmedikaments in Plazebostudien sprechen für die klinische Relevanz des Unterschieds. Zwei positive, gut geplante und durchgeführte plazebokontrollierte Studien werden allgemein als geeigneter Nachweis für die Wirksamkeit eines Medikaments erachtet.

Phase-IV-Forschungsschwerpunkt: Therapeutische Anwendung

Diese Art von Studien beginnen meist nach der erteilten Zulassung, häufig im zeitlichen Zusammenhang mit der Einführung eines Medikaments auf dem Markt. Ihr vorrangiges Ziel ist es, anhand vieler Patienten, die in solche Studien eingehen, einerseits mehr über die Risiken des Prüfpräparats zu erfahren (seltene Nebenwirkungen), v. a. aber die Anwendung des Medikaments in der klinischen Praxis zu optimieren. Ein anderes Ziel ist die Profilierung des Prüfmedikaments gegenüber anderen Medikamenten, die in derselben Indikation eingesetzt werden. Zu den Phase-IV-Studien werden in der Regel auch sog. **Anwendungsbeobachtungen** gerechnet. In diesen Beobachtungsstudien werden Behandlungen mit dem Prüfpräparat in der Routineanwendung dokumentiert, um z. B. verordnungsepidemiologische Fragestellungen zu untersuchen (Linden et al. 1994). Nach der Zulassung eines Arzneimittels werden häufig **prüferinitiierte klinische Prüfungen** geplant und durchgeführt, z. B. mit Anwendung des Prüfmedikaments bei speziellen Subgruppen von Patienten mit anderen als den in Leitlinien empfohlenen Endpunkten (z. B. neueren Skalen), aber auch mit theoriegeleiteten Fragestellungen, in denen das Prüfmedikament als »wissenschaftliches Werkzeug« eingesetzt wird (Magnetresonanz-Imaging-Untersuchungen etc.). Diese IIT-Studien adressieren häufig Fragestellungen, die für Zulassungszwecke nicht relevant sind, z. B. andere Dosierungsbereiche oder direkte Vergleiche zwischen zwei Medikamenten aus derselben Stoffklasse (Heres et al. 2006).

Weitere Fragestellungen

Studien, in denen ein Prüfpräparat in anderen Indikationen als bei der Zulassung beantragt, in anderen Darreichungsformen, in anderen Dosierungsschemata oder in anderen Patientenpopulationen (z. B. Kindern und Jugendlichen) untersucht wird, verlangen ein neues Entwicklungsprogramm mit einer neuen Planung der erforderlichen Studien (z. B. zur Humanpharmakologie bei der Anwendung an Kindern). Allerdings können Daten zur Arzneimittelsicherheit, vielleicht auch zur Dosierung, aus den Studien zur ursprünglich geplanten Indikation verwendet werden. Ein Beispiel ist die Anwendung von

Levodopa oder Dopaminagonisten, die zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung entwickelt wurden, bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom (RLS): Beim RLS werden die Dopaminagonisten in deutlich niedrigeren Dosierungen verwendet; für die Zulassung der Medikamente beim RLS waren praktisch alle Arten der oben beschriebenen Phasen neu durchzuführen (Clarenbach u. Beneš 2006).

Viele weitere Fragestellungen lassen sich den genannten Forschungsschwerpunkten der beschriebenen Phasen zuordnen. Sie können jedoch in allen Phasen der Entwicklung durchgeführt werden, in der Regel werden sie erst nach Vorliegen erster pharmakologischer Daten und Angaben zur Wirksamkeit und Verträglichkeit geplant. Dazu gehören beispielsweise

- Studien an speziellen Populationen (insbesondere ältere Patienten oder Patienten mit interessierenden Begleiterkrankungen),
- spezifische Untersuchungen von Teilsymptomen der Erkrankung (z. B. Schlafstörungen bei Depression), aber auch
- Studien zur Interaktion mit anderen Medikamenten (z. B. Johanniskrautextrakt und Kontrazeptiva).

22.3.3 Designs klinischer Studien

Wiederum wissenschaftstheoretisch gesehen, lassen sich zwei Hauptfragestellungen klinischer Studien unterscheiden:

1. **Nachweis der Überlegenheit** (*superiority*): Ziel dieser Studien ist der Nachweis, dass das Prüfpräparat besser ist als eine Kontrollbehandlung, dies ist die klassische Fragestellung von plazebokontrollierten Studien,
2. **Nachweis der Gleichwirksamkeit:** die Fragestellung von Studien mit einem Vergleich des Prüfpräparats mit einer aktiven Kontrolle, z. B. dem Goldstandard in der untersuchten Indikation.

Der Einsatz von **Plazebo als Kontrollbehandlung** wird kontrovers diskutiert; die Deklaration von Helsinki macht in ihrer jüngsten Version strenge Vorgaben (► 22.2.2 und 22.4.2). Zumindest bei Untersuchungen mit einem Prüfpräparat, das ein neues pharmakologisches Prinzip verfolgt (z. B. Substanz P und Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten bei Depression und Angststörung) (McLean 2005), sind plazebokontrollierte Studien unverzichtbar.

Effektstärke und klinische Relevanz

Wenn ein Prüfpräparat überhaupt eine Wirksamkeit in der untersuchten Indikation zeigt – auch nur eine schwache –, ist es theoretisch (biometrisch) denkbar, diese Wirksamkeit auch nachzuweisen. Dazu sind Studien mit einer ausreichenden Fallzahl erforderlich. Allerdings überzeugt ein positives statistisches Ergebnis (der Signifikanznachweis) weder die klinischen Anwender noch die Zulassungsbehörden. Als entscheidendes Kriterium wird die sog. Effektstärke, ein **statistisches Korrelat der klinischen Relevanz**, betrachtet. Damit ist gemeint, dass der Unterschied zwischen dem Prüfpräparat und einer Plazebokontrollbehandlung quantitativ und auch qualitativ eine bestimmte Größenordnung, einen Grenzwert für klinische Relevanz, überschreitet.

Für Studien mit **Antidepressiva** wurde z. B. ein Unterschied von wenigstens drei Punkten in der HAM-D-Skala vorgeschlagen (Montgomery 1994), was bedeutet, dass die Verbesserung zwischen Behandlungsbeginn und Behandlungsende, die in klinischen Studien üblicherweise auch unter Plazebo beobachtet wird (Montgomery 1999b), mindestens drei Punkte höher unter dem Prüfpräparat als unter Plazebo ausfällt. Solche Kriterien für klinische Relevanz können von Expertenkommissionen festgelegt oder aus Metaanalysen vergleichbarer Studien in der untersuchten Indikation abgeleitet werden. Ein anderes Maß ist die o. g. Effektstärke (Cohen 1988), die die studienimmanenten Bedingungen berücksichtigt, insbesondere die Streuung der Veränderungswerte, die bei absoluten Kriterien für klinische Relevanz der Unterschiede zwischen Prüfpräparat und Kontrollbehandlung unbeachtet bleiben.

- Effektstärken unter 0,3 bilden nicht mehr als die Fehlervarianz der verwendeten Messinstrumente ab (also zufällige Befunde, die – wenn statistisch signifikant – meist abhängig von der hohen Fallzahl sind).
- Effektstärken von 0,5 zeigen eine zumindest mäßige Behandlungswirkung an.
- Erst Effektstärken von 0,8 und höher veranschaulichen einen klaren positiven Wirksamkeitsnachweis.

Allerdings stellen Studien mit derart eindeutigen Effektstärken in psychiatrischen Indikationen nicht die Mehrzahl dar. Mitunter sind auch mehrere parallele Studien nötig, um überzeugend zu begründen, dass ein Prüfpräparat angesichts so genannter negativer Studien (eine Überlegenheit gegenüber Plazebo konnte nicht nachgewiesen werden) einen therapeutischen Nutzen hat.

Nichtunterlegenheit und Gleichwirksamkeit

Der Vergleich mit aktiven Kontrollbehandlungen, z. B. einem Goldstandard in der Therapie einer bestimmten Erkrankung, wird in der Regel als Problem der **Nichtunterlegenheit** (*non-inferiority*) definiert und untersucht. Der strengere Begriff der **Äquivalenz** würde beinhalten, dass das Prüfpräparat der aktiven Kontrolle weder unterlegen noch überlegen ist. Dazu bedarf es erneut einer externen Definition, was als »klinisch irrelevanter Unterschied« zwischen zwei aktiven Behandlungen zu verstehen ist. Dieser Unterschied ist nicht einfach die Untergrenze des klinisch relevanten Unterschieds, z. B.

weniger als drei Punkte in der HAM-D-Skala bei der Untersuchung eines Antidepressivums. Erneut werden Expertenmeinungen, Ergebnisse von Metaanalysen oder der interne Standard der Effektstärke benötigt – Letzteres, wenn es keine externen Kriterien geben sollte, z. B. vorangehende Untersuchungen mit dem Prüfpräparat. Dieser Grenzwert ist niedrig, entspricht eher Effektstärken von < 0,3 oder der Untergrenze des Konfidenzintervalls zwischen aktiven Behandlungen in Metaanalysen (für Studien bei akut schizophrenen Patienten s. Fleischhacker et al. 2003).

Interessant ist eine neue Variante von Fragestellungen zur **Gleichwirksamkeit.** Die Hypothesenprüfung soll zunächst die Nichtunterlegenheit zeigen, definiert durch einen Grenzwert für Nichtunterlegenheit und statistisch belegt durch ein entsprechendes Konfidenzintervall und einen um den Grenzwert für Nichtunterlegenheit korrigierten Test. Wenn die Nichtunterlegenheit gezeigt ist, wird in hierarchischer Vorgehensweise (s. unten) geprüft, ob das Prüfpräparat der aktiven Kontrolle überlegen ist, statistisch abgesichert durch das Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den beiden Behandlungen in der Veränderung der Messwerte zwischen Behandlungsbeginn und Behandlungsende, das die Gleichheit der beiden Behandlungen (Punktschätzer = 0) ausschließt.

Designvarianten

Aus diesen Fragestellungen ergeben sich verschiedene Varianten für das Design klinischer Studien (▫ Übersicht).

Basale Designs klinischer Studien

- **Für Überlegenheitsfragen:** die Zwei-Gruppen-Vergleichsstudie (oder bei Dosisfindungsfragen Studien mit *n* Dosierungsstufen und einer Plazebokontrolle) im Parallelgruppendesign (doppelblind, randomisiert) oder bei Erkrankungen mit stabilem Verlauf (insbesondere in der Neurologie) auch im Cross-over-Design
- **Für Nichtunterlegenheitsfragen:** das Zwei- (Prüfpräparat vs. Standard) oder das Drei-Gruppen-Design (Prüfpräparat, Standard, Plazebo). Von Zulassungsbehörden wird das Drei-Gruppen-Design präferiert, weil es eine Prüfung der sog. *assay sensitivity* erlaubt, in anderen Worten: eine interne Validierung der Studiendurchführung. Wenn die aktive Kontrolle Plazebo nicht überlegen ist, deutet das auf Mängel in der Studiendurchführung hin, vorausgesetzt, die aktive Kontrolle selbst war Plazebo in vorangegangenen Studien überlegen

Der Fantasie der Umsetzung dieser basalen Designs sind keine Grenzen gesetzt, der Praxis allerdings schon (für Studien mit Antipsychotika s. Stroup et al. 2006). Es überwiegen Designs, die Patienten nach ihrer Qualifikation für eine Studie verschiedenen Behandlungen zuordnen und diese bis zu einem definierten Endpunkt (Behandlungsdauer in der Studie, Erreichen eines Abbruchkriteriums wie z. B. Notwendigkeit für eine Rescue-Behandlung) verfolgen. Vor allem in Langzeitstudien werden sog. **Discontinuation-Designs** (Kopec et al. 1993) verwendet, in denen Patienten zunächst offen mit dem Prüfpräparat behandelt werden und dann randomisiert entweder die bisherige Therapie unverändert fortsetzen oder auf Plazebo umgestellt werden; der Endpunkt ist ein Abbruchkriterium (z. B. Ausscheiden wegen nachlassender Wirksamkeit). Auch in der psychopharmakologischen Forschung finden, in Analogie z. B. zu onkologischen Studien, Designs vermehrt Interesse, die **Time-to-event-Zielkriterien** verwenden, etwa die Behandlungsdauer bis zu einem bestimmten Erfolgs- (Response, Remission) oder Misserfolgskriterium (Relapse): Sie verlangen eine hinreichende Behandlungsdauer.

22.3.4 Zielkriterien klinischer Studien

Die Auswahl von Zielkriterien für klinische Studien in der Psychopharmakologie kommt in der Regel an **Urteilsskalen** nicht vorbei, in denen subjektive Erlebnisse von Patienten und/oder Beobachtungen von Untersuchern zur Beurteilung des Schweregrades von Krankheitssymptomen und deren Veränderung im Behandlungsverlauf bewertet werden.

Bestimmte Zielkriterien in klinischen Studien sind, weil als erste in einer Indikation entwickelt, nahezu unsterblich, wie z. B. die Hamilton-Depressionsskala (**HAM-D**) oder die Hamilton-Angstskala (**HAM-A**), die *Brief Psychiatric Rating Scale* (**BPRS**) zur Untersuchung v. a. von psychotischen Symptomen oder die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (**UPDRS**, Fahn et al. 1987) bei Morbus Parkinson. Alle Skalen mit Hintergrundinformationen finden sich im Skalenhandbuch des Collegium Internationale Psychiatrae Scalarum (CIPS 2005). Die mit ihnen erzielten Ergebnisse in frühen Studien haben sie u. a. zum methodischen Goldstandard gemacht, den niemand verlassen will, ohne in Begründungsnot zu gelangen, v. a. aber aus Gründen der Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. Dabei gibt es ernsthafte methodische Einwände gegen verschiedene Verfahren, z. B. die HAM-D-Skala betone Schlafstörungen und somatische Beschwerden der Depression übermäßig (Gibbons et al. 1993; Möller 2001), mit der Konsequenz, dass die Behandlung mit modernen nichtsedierenden Antidepressiva verzerrt abgebildet werde. Hier wirkt das Diktat der Richtlinien, die neue Erkenntnisse am Erfahrungswissen früherer Studien verankert wissen wollen.

Es ist eine Entwicklung erkennbar, dass neue Studien sich vermehrt psychometrisch besser qualifizierten Methoden zuwenden – z. B. der Montgomery-Asberg-Depressionsskala (**MADRS**, CIPS 2005) in der Depressionsforschung oder der *Positive and Negative Symptoms Scale* (**PANSS**, CIPS 2005) bei psychotischen Störungen – oder Revisionen der alten Methoden herbeiführen (z. B. der UPDRS). Letztlich entscheidet der Mut zur Unterscheidung zwischen externen Standards (den empfohlenen, etablierten Methoden) und studienimmanenten Standards (den Effektstärken, die mit gleichermaßen akzeptierten Methoden erzielt werden), welche Zielkriterien ausgewählt werden (▫ Übersicht: Verfügbares Spektrum an Zielkriterien und Methoden).

Jedes Studienprotokoll einer klinischen Studie muss seine Methodenauswahl begründen, ganz besonders aber die **Wahl des primären Endpunkts**, d. h. des Messwerts, mit dem über Erfolg oder Misserfolg einer Studie im statistischen Test und in der Beurteilung der klinischen Relevanz eines Unterschieds oder der Gleichwirksamkeit entschieden wird. Die vorhandenen Richtlinien bieten Orientierung. Dabei ist die Validität eines Messwerts und des zugehörigen Verfahrens für die Fragestellung der Studie zu rechtfertigen, z. B. durch Verweis auf Richtlinien, besser auf Validierungsstudien zu einem Verfahren. Gleiches gilt auch für sekundäre Zielkriterien. Diese Begründung ist nicht immer einfach, z. B. wenn in einer Antidepressivaprüfung die MADRS anstelle der HAM-D-Skala verwendet wird.

22.3.5 Patientenselektion

Die Auswahl der zu untersuchenden Patientenpopulation verlangt sorgfältige Planung. Grundsätzlich ist es wünschenswert, dass die **Selektionskriterien** (Ein- und Ausschlusskriterien) nach Beginn einer klinischen Studie nicht mehr geändert werden, obwohl dies nicht selten geschieht. Der häufigste Grund dafür ist, dass die Selektionskriterien zu streng sind, mit der Folge, dass kaum geeignete Patienten für die Studie gefunden werden können und die Studie zu lange dauern würde oder sogar zu scheitern droht.

Die Festlegung der **Einschlusskriterien** muss die Fragestellung der Studie konsequent im Auge haben. Sie werden in frühen Studien mit einem neuen Prüfpräparat eher eng sein und homogene Populationen anstreben, in späteren, groß angelegten Studien dagegen breiter. In Studien mit Psychopharmaka ist es üblich, die zu untersuchende Indikation anhand internationaler Kriterien diagnostisch zu definieren, z. B. anhand der Klassifikationssysteme ICD-10 oder DSM IV-R, ergänzend anhand diagnostischer Leitlinien, so diese vorhanden sind. Die Anwendung strukturierter diagnostischer Interviewmethoden – strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV-TR (SKID), *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI), *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) – ist obligat, zumindest unter Verwendung der relevanten Module für die zu untersuchende bzw. definitiv auszuschließende Indikationen. Häufig werden anhand validierter Skalen auch Schweregradsbereiche für die untersuchende Störung festgelegt (z. B. ein Summen-Score in der 17-Item-Version der HAM-D-Skala von 18 und höher zur Untersuchung einer *major depression*).

Ausschlusskriterien haben zwei Zielrichtungen (▫ Übersicht).

Neben der Patientenselektion ist auch die **Auswahl der Studienzentren** wichtig. Ein ideales Studienzentrum zeichnet sich aus durch eine rasche Rekrutierung, gute und GCP-konforme Qualität der Behandlung der Patienten und der Dokumentation, v. a. aber durch eine hohe und über Studien hinweg stabile Sensitivität für Unterschiede zwischen Behandlungen (Montgomery 1999a).

Verfügbares Spektrum an Zielkriterien und Methoden

- Subjektive (Patientenfragebögen) oder objektive Wirksamkeitskriterien (Arztinterviews, Leistungstests, Laborparameter, SPECT-Untersuchungen, MRI)
- Verfahren zur Erfassung der Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse, Fragebögen wie z. B. die *Epworth Sleepiness Scale* ESS (CIPS 2005) zur Erfassung der Tagesmüdigkeit, Arzturteile, z. B. im Verträglichkeitsitem der *Clinical Global Impressions* CGI (CIPS 2005)
- Lebensqualität mit krankheitsspezifischen oder gesundheitsorientierten Fragebögen, z. B. *short-form* 36 (CIPS 2005)
- Gesundheitsökonomische Verfahren, z. B. die Work-activity-productivity-impairment-Skalen WAPI (Reilly et al. 1993)

Ziele der Ausschlusskriterien klinischer Studien

- Alle Bedingungen auszuschließen, die einen nicht gewünschten Einfluss auf die Wirksamkeitsfragestellungen der Studie haben können. Dazu gehören insbesondere:
  - Nichtinteressierende andere Formen der zu untersuchenden Indikationen, z. B. leichtere Schweregrade wie *minor depression* bei einer Antidepressivaprüfung
  - Psychiatrische Begleiterkrankungen
  - Suizidrisiko
  - Psychotrop wirksame Begleitmedikamente
  - Zu erwartende mangelnde Compliance und andere Bedingungen, die ein vorzeitiges Ausscheiden eines Patienten aus der Studie wahrscheinlich machen
  - Ungenügende Sprachkenntnisse
- Alle nur möglichen Risiken für die teilnehmenden Patienten auszuschließen, z. B.
  - Schwere organische Erkrankungen
  - Kontraindikationen für das Prüf- oder das Vergleichspräparat
  - Schwangerschaft vor oder während der Studienteilnahme oder stillende Mütter
  - Nichteinwilligungsfähige Patienten, falls dies nicht die Zielpopulation ist (Alzheimer-Erkrankung)
  - Bestimmte Altersgruppen (z. B. Patienten, die jünger als 18 Jahre sind)

22.3.6 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Daten

Seit Einführung von GCP haben sich Standards zur Sicherung der Qualität von Daten und ihrer Verarbeitung progressiv verschärft. Nach Dokumentation auf einheitlichen Formularen (*case record forms* CRF) sowie Überprüfung der Daten einschließlich Abgleich mit primären Quellen wie der Krankenakte durch so genannte Monitore werden die Daten mit validierten Programmen (Tabellenkalkulationsprogramme sind ungeeignet) von zwei unabhängigen Personen doppelt erfasst, um die **Fehlerquote** zu verringern. Für die primären Zielkriterien wird üblicherweise eine Fehlerquote von 0,0% gefordert, für die übrigen Daten von < 0,5% aller Daten. Vor der statistischen Auswertung werden Prüfungen auf Vollständigkeit, Plausibilität und Konsistenz durchgeführt; kritische Daten werden mit dem Untersucher bearbeitet.

Dennoch kommt es gelegentlich zu fehlenden Daten in den Hauptzielkriterien: So lassen Patienten in Fragebögen Items aus und unbeantwortet; im Interview werden Fragen vergessen, technische Geräte können nichtplausible Werte liefern. Der Umgang mit diesen **fehlenden Werten** (*missing data*) ist wegen möglicher Auswirkungen auf Unterschiede in der Wirksamkeit äußerst kritisch und muss sorgfältig begründet werden. Gleiches gilt für den häufigeren Fall, dass Patienten vorzeitig aus einer klinischen Prüfung ausscheiden – im schlimmsten Fall aus Auswertersicht frühzeitig nach Beginn der Behandlung – ohne dass eine Erhebung der Wirksamkeit nach Behandlungsbeginn möglich war.

Es ist heute Standard, statistische Analysen an **allen** in einer Studie behandelten Patienten auszuwerten – s. dazu auch die CONSORT-Richtlinien (*Consolidated Standards of Reporting Clinical Trials*) zur Veröffentlichung von randomisierten klinischen Studien (Moher et al. 2001). Das gilt ohne Einschränkung für Auswertungen zur Verträglichkeit und Arzneimittelsicherheit. Es gilt streng genommen auch für die Wirksamkeitsanalysen, wenngleich es Gründe geben kann, z. B. Patienten, die sehr frühzeitig aus einer Studie ausscheiden und für die keine Daten zur Wirksamkeit vorliegen, nicht zu berücksichtigen.

Auswertungspopulationen

In der Regel werden verschiedene Auswertungspopulationen definiert, eine für die Evaluation der Arzneimittelsicherheit und eine oder mehrere für die Untersuchung der Wirksamkeit. In klinischen Prüfungen mit dem Ziel, die Überlegenheit einer Behandlung gegenüber einer anderen zu zeigen, ist die **primäre Population** die sog. Intention-to-treat-Population. Das sind alle Patienten, die behandelt wurden, und für die Informationen zur Wirksamkeit nach Behandlungsbeginn vorliegen. In Äquivalenzstudien wird noch immer bevorzugt die **Per-Protokoll-Population** verwendet, die alle Patienten einschließt, die das Studienprotokoll nicht massiv verletzt haben (z. B. durch Einnahme einer nichterlaubten Begleitmedikation).

Das leitende statistische Grundprinzip ist es, die Daten aller behandelten Patienten auszuwerten und nicht durch Selektion von Patienten ein möglicherweise günstigeres Studienergebnis für das Prüfmedikament zu erzielen. Deshalb sollen alle Entscheidungen, die das Ersetzen von fehlenden Werten oder die Selektion von Patienten betreffen, im Prinzip **konservativ** sein, d. h. zu Ungunsten eines möglichen Unterschieds zwischen zwei Behandlungen (Überlegenheitsfrage) oder einer möglichen Gleichwirksamkeit von zwei Behandlungen (Äquivalenzfrage) getroffen werden (für ein Beispiel ▣ Box).

Box

In vielen klinischen Studien mit Psychopharmaka (auch mit anderen Medikamenten) beruht der Hypothesentest auf einer sog. **Endpunktanalyse**, in der der letzte unter Medikation erhobene Messwert analysiert wird. Dieser stammt entweder aus der Abschlussvisite bei regulärem Studienverlauf, oder es ist der letzte vorhandene Messwert bei Studienabbrechern. Dieser letzte Wert wird für die Endauswertung »fortgeschrieben« (**LOCF-Methode**, *last observation carried forward*) und ersetzt die fehlende Abschlussvisite. Deswegen ist eine Erhebung nach Behandlungsbeginn entscheidend wichtig. In bestimmten Studien ist eine solche Strategie nicht konservativ: Das zeigen Studien mit psychotischen Patienten, die unter Plazebo frühzeitig die Behandlung abbrechen müssen, während die aktiv behandelten Patienten die Behandlung fortsetzen. Würde bei den Studienabbrechern, die in der Regel häufiger unter Plazebo vorkommen, der letzte, frühzeitig nach Behandlungsbeginn erhobene Messwert für die Endauswertung verwendet, ergäbe sich eine Bevorteilung der mit dem Prüfmedikament behandelten Gruppe. Eine alternative Strategie könnte z. B. sein, als Endpunkt den Mittelwert derjenigen Patienten derselben Behandlungsgruppe zu nehmen, die die Studie regulär beendet haben.

Statistische Analyseverfahren

Die Auswahl der statistischen Analyseverfahren erfolgt entsprechend der zu untersuchenden Fragestellung. In der jüngeren Literatur zu klinischen Studien finden sich häufiger als früher **Kovarianzanalysen**, in denen die Behandlungen als fixer Effekt und die Baseline-Werte in der Prüfgröße als Kovarianten verwendet werden. Die Unterschiede zwischen zwei Behandlungen werden dann anhand der sog. LS *means* (*least square means*) vorgenommen und zusammen mit 95%-Konfidenzintervallen berichtet. Eine andere, häufiger als früher angewandte Auswertungsstrategie ist die **Analyse von Endpunkten**, die in einem Zeitintervall bis zum Erreichen eines bestimmten Zustands bestehen z. B.

- Zeit bis zum Wirkungseintritt (etwa definiert als eine Verbesserung um 20% in der HAM-D-Skala) oder
- Eintreten eines Rezidivs in Erhaltungstherapiestudien oder
- Zeit bis zum Therapieabbruch in Discontinuation-Designs.

Fehlerkontrolle

Während die Anwendung statistischer Verfahren gegenüber den 1980-er Jahren deutlich pragmatischer geworden ist, v. a. weil gezeigt wurde, dass viele Verfahren robust sind gegenüber geringfügigen Abweichungen von ihren Voraussetzungen, wird die Kontrolle der statistischen Fehler I. und II. Art heutzutage rigoros gehandhabt. Der **Fehler II. Art** (ein tatsächlicher Unterschied zwischen zwei Behandlungen wird nicht erkannt) wird zumindest in den großen zentralen Studien durch eine sorgfältige Fallzahlplanung kontrolliert. Für die Kontrolle des **Fehlers I. Art** (zwei Behandlungen einer Studie unterscheiden sich in Wahrheit nicht, die statistische Auswertung zeigt aber ein statistisch signifikantes Ergebnis) wurde eine Vielzahl neuer Verfahren entwickelt. Sie haben zum Ziel, eine Inflation des Fehlers I. Art zu verhindern, die durch die Anwendung multipler, konfirmatorischer Tests am Datenmaterial derselben Studie bedingt ist.

Beispielsweise werden in einer **dreiarmigen Studie** drei statistische Vergleiche nötig:

- neues Prüfpräparat vs. Plazebo,
- neues Prüfpräparat vs. aktive Kontrolle,
- aktive Kontrolle vs. Plazebo.

Neben verschiedenen Adjustierungsmethoden des Fehlers I. Art (z. B. Bonferroni-Methode: getestet wird nicht zum Niveau des statistischen Fehlers 1. Art $\alpha = 0{,}05$, sondern zum Niveau $\alpha^* = \alpha/3 = 0{,}0167$, was die Erfolgschancen der Studie mindert oder mehr Patienten erforderlich macht), haben sog. **Abschlusstestprozeduren** viel an Bedeutung gewonnen. Ein Beispiel: Die drei statistischen Vergleiche werden in eine hierarchische Reihenfolge gebracht:

1. neues Prüfpräparat vs. Plazebo,
2. neues Prüfpräparat vs. aktive Kontrolle,
3. aktive Kontrolle vs. Plazebo.

Der Preis für diese Strategie ist, dass die konfirmatorischen Tests abgebrochen werden müssen, wenn eine Nullhypothese nicht zurückgewiesen werden kann. Eine andere Abschlusstestprozedur liegt vor, wenn in ein- und derselben Vergleichsstudie zwischen einem neuen Prüfpräparat und einer aktiven Kontrolle konfirmatorisch zunächst auf Nichtunterlegenheit und – falls diese gezeigt wird – auf Überlegenheit des neuen Medikaments gegenüber der Standardtherapie getestet wird.

Flexible Designs

Eine hochinteressante Entwicklung, weniger für die großen Zulassungsstudien, aber für frühe, hypothesengeleitete Studien im Rahmen einer Medikamentenentwicklung und insbesondere bei prüferinitiierten klinischen Prüfungen sind sequenzielle und adaptive, oder – allgemeiner formuliert – sog. flexible Designs. **Sequenzielle Designs** planen eine Reihe von Zwischenauswertungen mit der Option, die Studie vorzeitig zu beenden. **Adaptive Designs** gehen weiter und führen sogar zu Änderungen im Studiendesign.

Charakteristisch für derartige Designs sind **Zwischenauswertungen** im Studienverlauf, die dann den weiteren Verlauf der Studie beeinflussen können, wie z. B.

- vorzeitige Beendigung der gesamten Studie wegen erfolgreichen Wirksamkeitsnachweises,
- vorzeitige Beendigung der gesamten Studie oder einzelner Behandlungsarme wegen Chancenlosigkeit, einen erfolgreichen Wirksamkeitsnachweis zu führen (*futility*),
- Anpassung der Fallzahl der Studie,
- Änderungen des primären Zielkriteriums,
- Änderungen von Selektionskriterien.

Unter Berücksichtigung der strengen Kontrolle des Fehlers I. und II. Art (s. oben) sind die strengen Auflagen zu sehen, die sowohl in der Planung wie auch in der Auswertung solcher flexiblen Designs gelten.

22.4 Besonderheiten klinischer Studien in der Psychopharmakologie

22.4.1 Kontrollbedingungen im Versuchsdesign

Der Einbezug einer **Plazebokontrollgruppe** hat in klinischen Studien mindestens zwei Zielrichtungen (Temple u. Ellenberg 2000; Ellenberg u. Temple 2000; ◘ Übersicht).

Notwendigkeit von Plazebokontrolle

Die Frage nach der **Notwendigkeit von plazebokontrollierten klinischen Prüfungen** in der Pharmakopsychiatrie (in der Neurologie wird dies so gut wie nicht in Frage gestellt) wurde intensiv diskutiert an Studien mit Antidepressiva (Benkert u. Maier 1990; Benkert 1995; Khan et al. 2000; Baldwin et al. 2003; Walsh et al. 2002; Fritze u. Moller 2003; Moncrieff et al. 2004) und an Studien mit Antipsychotika (Zipursky u. Darby 1999; Emanuel u. Miller 2001; Khan et al. 2001; Fleischhacker et al. 2002). Dabei geht es im Wesentlichen um die Frage, ob noch plazebokontrollierte Studien nötig sind, wenn in einer Indikation wirksame Behandlungen zur Verfügung stehen.

Die *World Medical Association* spricht sich in der neuesten Version der Deklaration von Helsinki dagegen aus (und ihr folgen gegenwärtig viele Ethikkommissionen), wenngleich in einer erklärenden Fußnote abgemildert. Die amerikanische Zulassungsbehörde für neue Medikamente, FDA, verlangt nach wie vor zwei positive, plazebokontrollierte Studien für die Zulassung eines neuen Medikaments. Die Europäische Zulassungsbehörde EMEA folgt einem breiten Verständnis der Deklaration

Zielrichtungen der Plazebokontrolle in klinischen Studien

1. In einer **Überlegenheitsstudie** werden durch die doppelblind verabreichte Plazebobehandlung alle **unspezifischen Faktoren** erfasst, die im Setting einer Studie wirksam sein können (Grünbaum 1981). Dazu gehören Versuchsfehler wie z. B. ungenügend ausgebildete Anwender der Schweregradsskalen oder diagnostischen Interviews (Müller u. Szegedi 2002), Merkmale der Erkrankung oder Bedingungen, die sich förderlich auf die Veränderung der Symptomatik auswirken – etwa die Zuwendung, die Patienten durch die in der Regel häufigen Visiten erfahren, oder die Erwartungen der Untersucher wie auch der Patienten selbst im Hinblick auf Besserung ihrer Beschwerden (Montgomery 1999a). Metaanalysen von plazebokontrollierten Studien in der Medizin generell, aber auch in der Psychotherapie, haben gezeigt, dass in Indikationen, die auf Plazebo ansprechen (z. B. Depression, Angst, Negativsymptome der Schizophrenie, Schmerz) der Plazeboeffekt durchaus dem der aktiven Behandlung nahekommen kann (Wampold et al. 2005).
2. Die unter (1) genannten Bedingungen gelten auch für eine **dreiarmige Studie** mit neuem Prüfmedikament, aktiver Kontrolle und Plazebo, hier vermutlich noch stärker, weil nur ein Drittel (bei 1:1:1-Randomisierung mit gleich viel Patienten in jeder Behandlungsgruppe) oder ein Fünftel (bei 2:2:1-Randomisierung mit doppelt so vielen Patienten in den aktiven Behandlungsgruppen gegenüber Plazebo) der Patienten der Gesamtstudie die Plazebobehandlung erhält und sich situative Effekte wie die Erwartungshaltung der Untersucher stärker zugunsten der Plazebowirkung darstellen können. Allerdings hat die Plazebokontrolle in dreiarmigen Studien eine zusätzliche Bedeutung: Sie soll die sog. *assay sensitivity*, die **interne Validität** der Studie, belegen helfen, was dann der Fall ist, wenn die aktive Kontrolle Plazebo überlegen ist. Dagegen sind Ergebnisse einer Studie, in der das Prüfmedikament Plazebo überlegen ist, definitionsgemäß valide. Eine geringe interne Validität kann durch viele Bedingungen gegeben sein, z. B. Auswahl ungeeigneter Patienten, zu geringe Fallzahl, fehlendes Training in der Anwendung von Methoden zur Bestimmung der Wirksamkeit, eine hohe Anzahl von Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch oder Protokollverletzungen. In solchen Fällen sind die Ergebnisse von Studien nicht interpretierbar: In fünf von sechs Studien, in denen Imipramin als aktive Kontrolle in Nomifensin-Antidepressivastudien verwendet wurde, war es Plazebo nicht überlegen (Leber 1989).

von Helsinki und betrachtet Studien nicht als unethisch, wenn zwingende und wissenschaftlich begründete Argumente für eine Plazebokontrolle sprechen oder die Studie in einer Indikation mit geringgradiger Ausprägung der Symptome (*minor condition*) durchgeführt wird, in der die Patienten keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt werden oder keine irreversible Schädigung zu befürchten ist.

Suizidrisiko

Neben der Verfügbarkeit zahlreich vorhandener, zugelassener Medikamente ist im Falle von Antidepressiva ein Hauptargument der Gegner plazebokontrollierter Studien das Suizidrisiko. Khan et al. (2003) haben in Studien mit neun von der FDA zugelassenen Antidepressiva klare Belege dafür gefunden, dass sich dieses Risiko unter Plazebo **nicht** von dem neuer Prüfmedikamente oder aktiver Kontrollen unterscheidet: 77 von 48.277 Patienten dieser Studien verübten Suizid, davon

- 0,59% der mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) behandelten Patienten,
- 0,76% der mit anderen Antidepressiva behandelten Patienten und
- 0,45% der Plazebopatienten.

Ähnliche Ergebnisse liegen von Zulassungsstudien in den Niederlanden vor (Storosum et al. 2001). Kürzlich berichteten Fergusson et al. (2005) in einer Metaanalyse von 702 Studien über mehr Suizidversuche unter SSRI als unter Plazebo, Gunnell et al. (2005) fanden in ihrer Metaanalyse mit 477, teilweise unterschiedlichen Studien keine Unterschiede zwischen SSRI und Plazebo. Alle diese Ergebnisse verweisen nicht auf ein erhöhtes Suizidrisiko von Patienten unter Plazebobehandlung in klinischen Studien.

Argumente für und wider Plazebokontrolle

Als die wichtigsten wissenschaftlichen Gründe für eine Plazebokontrolle werden einerseits **Schwächen der Vergleichsstudien** zwischen einem neuen Prüfpräparat und einem Standardmedikament angeführt, hauptsächlich die nichtkontrollierbare interne Validität, die zu falschen Schlussfolgerungen über die Nichtunterlegenheit des neuen Prüfmedikaments gegenüber dem bisherigen Goldstandard führen kann. Das birgt die Risiken, dass klinisch ineffiziente Medikamente weiterhin angewandt bzw. neue, effiziente Medikamente nicht zugelassen werden (Khan et al. 2002; Baldwin et al. 2003). Andererseits erlaubt die Plazebokontrollgruppe eine **Abschätzung der klinischen Relevanz** der Wirksamkeit eines Prüfmedikaments, z. B. in Form der Effektstärke.

Weiter werden Argumente angeführt, wonach plazebokontrollierte Studien mit einer **geringeren benötigten Fallzahl** und deshalb auch **schneller** realisiert werden können. Zumindest mit psychotischen Patienten sind plazebokontrollierte Studien allerdings kaum schneller als aktiv kontrollierte Studien durchzuführen (Fleischhacker et al. 2003), und die Fallzahl hängt von der erwarteten Effektstärke in den plazebokontrollierten Studien bzw. dem Grenzwert für die Nichtunterlegenheit ab. Khan et al. (2000) haben in einer weiteren Reanalyse von FDA-Studien mit Antidepressiva eine Verbesserung zwischen Baseline und individuellem Endpunkt (LOCF-Methode) mit der HAM-D-Skala für aktive Behandlungen von etwa 40% und für Plazebo von etwa 30% erzielt. Kaum eine Studie wird in der Fallzahlschätzung deutlich höhere Unterschiede zwischen einem Prüfpräparat und Plazebo annehmen, während die Nichtunterlegenheitsgrenze bei ca. 10% liegt. Damit sind die Fallzahlen in beiderlei Studientypen vergleichbar.

Das wichtigste Argument für plazebokontrollierte Studien, v. a. in den Indikationen Depression oder Angsterkrankungen, ist die **Variabilität des Plazeboeffekts**, der z. B. bei Antidepressiva zwischen 10% und 50% variieren kann (Walsh et al. 2002). In dieser Reanalyse von 75 Studien mit Antidepressiva zeigten 30% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Symptome. Eine ähnliche Variabilität der Response-Rate ist auch aktiven Behandlungen mit Antidepressiva zu unterstellen.

Anders ist die Situation bei Antipsychotika, bei denen die Plazebo-Response-Rate niedriger liegt (Khan et al. 2001). Zudem gibt es aussagefähige Metaanalysen zur Abschätzung der Wirksamkeit der vorhandenen Medikamente; neue Medikamente unterscheiden sich von vorhandenen Medikamenten v. a. in der Verträglichkeit. Fleischhacker et al. (2003) plädieren deshalb für den **Zwei-Gruppen-Vergleich** zwischen einem neuen Prüfmedikament und einem zugelassenen Standard. Die Schwäche der nichtkontrollierbaren internen Validität wird durch externe Daten aufgewogen: Wenn die Standardbehandlung im 95%-Konfidenzintervall von historischen Unterschieden zwischen dieser Standardbehandlung und Plazebo liegt, ist die Studie valide und der Vergleich zu einem neuen Prüfmedikament aussagefähig. Diese Strategie einer Überlegenheitsstudie zwischen einem neuen und einem Standardmedikament hatten Benkert u. Maier (1990) und Benkert (1995) für Antidepressivastudien gefordert, mit der Vorgabe, dass bei der Fülle gleich wirksamer Medikamente nur noch Medikamente benötigt werden, die besser wirksam sind oder weniger Nebenwirkungen aufweisen.

Das **dreiarmige Design** mit neuem Prüfmedikament, aktiver Kontrolle durch eine insbesondere in Metaanalysen als wirksam qualifizierten Standardbehandlung und einer eventuell in der Fallzahl bis zu 50% (aus Überlegungen zur statistischen Power nicht mehr) halbierten Plazebokontrolle wird nicht nur von Leitlinien empfohlen, es ist auch weiterführend in der Diskussion um die Bedeutung der aktiven Kontrolle. Ein nicht genügend beachtetes Argument in dieser Diskussion besteht darin,

dass ja auch die aktive Kontrolle empirisch validiert wird, worin eine wesentliche Ergänzung zu den Zulassungsstudien zu sehen ist.

Eine Alternative zum traditionellen Zwei-Stichproben-Plan mit Prüfmedikament und Plazebobehandlungen ist das **Discontinuation-Design**, in dem zunächst alle Patienten mit dem Prüfmedikament behandelt werden und die Responder nach genügend langer Behandlungsdauer (3–6 Monate) randomisiert werden in eine Plazebogruppe oder eine Gruppe, die die bisherige Behandlung unverändert fortsetzt. Die Exposition auf eine Plazebobedingung ist in diesem Design kurz bei den Patienten, die ein Nachlassen der Wirksamkeit erleben; allerdings stellt sich dann das Problem der Weiterbehandlung. Das ist zu lösen, z. B. über offene Extensionsstudien.

Box

Die **Diskussion über plazebokontrollierte Studien in der Psychopharmakologie** ist sicherlich noch nicht abgeschlossen; sie ist wohl auch differenziell für verschiedene Indikationen und verschiedene Fragestellungen zu führen, weil die Sensitivitäten für Plazeboeffekte unterschiedlich sind, z. B. zwischen Patienten mit Depressions- oder Angsterkrankungen und solchen mit einer Schizophrenie oder bipolaren Störungen, zwischen Patienten mit einem Restless-legs-Syndrom und der Parkinson-Erkrankung. Wissenschaftliche Argumente sind eine Dimension dieser Diskussion (*assay sensitivity*), klinische (die Notwendigkeit, neue Medikamente nicht fälschlicherweise als wirksam oder nicht wirksam zu qualifizieren) eine andere. Und letztlich geht es um die Verhandlung zwischen dem Erforderlichen und dem Machbaren. Plazebokontrollierte Studien sind mit den beschriebenen Einschränkungen erforderlich aus wissenschaftlichen und klinischen Gründen. Die Machbarkeit erfordert bis auf weiteres intensive Diskussionen mit Ethikkommissionen, aber auch innerhalb der Scientific Community. Die Bedenken gegen plazebokontrollierte Studien sind in der Pharmakopsychiatrie höher als in anderen medizinischen Bereichen; nirgends wird die Diskussion intensiver geführt als hier.

22.4.2 Ethische Überlegungen

Suizidrisiko

Gründe für die intensive Diskussion über Plazebobehandlungen in klinischen Studien gibt es wenige. Das entscheidende Argument ist das Suizidrisiko. Dieses Risiko aber ist, wie Reanalysen einer großen Anzahl von Studien gezeigt haben (Storosum et al. 2001; Khan et al. 2003), unter Plazebo nicht höher als unter aktiven Behandlungen. Hier helfen gruppenstatistische Zahlen aber nicht entscheidend weiter: Die Maximen von GCP verlangen, die Sicherheit **jedes** Patienten in klinischen Studien zu maximieren, und bei jedem Suizidfall unter Plazebo stellt sich die Frage, ob der Suizid unter aktiver Behandlung hätte vermieden werden können. Es gibt gegenwärtig keine deterministischen Prädiktoren des Suizids, deshalb haftet klinischen Studien in pharmakopsychiatrischen Indikationen ein gegenüber anderen medizinischen Gebieten besonderes Risiko an. Der Planung klinischer Studien, insbesondere der Patientenselektion und der Überwachung der Sicherheit im Behandlungsverlauf, kommt damit höchste Bedeutung zu (Paykell 1990; Baldwin et al. 2003) und verlangt in jedem Studiendesign und jeder Durchführung einer klinischen Studie konsequente Berücksichtigung.

Einwilligungsfähigkeit

Ein weiteres spezifisches Problem für pharmakopsychiatrische Studien ist die Einwilligungsfähigkeit von Patienten, die an psychischen Erkrankungen leiden. Grundsätzlich darf nach der Deklaration von Helsinki keine studienbezogene Maßnahme durchgeführt werden, ohne dass die Patienten über diese Maßnahmen informiert sind und ihr **persönliches Einverständnis** (*informed consent*) gegeben haben. Zugleich sind sie voll darüber aufzuklären, was mit den erhobenen Daten geschieht und wer sie unter welchen Bedingungen einsehen kann. Bei psychisch kranken Patienten kann die Fähigkeit eingeschränkt sein, eine rechtlich verbindliche Einverständniserklärung abzugeben.

Ende der 1990-er Jahre gab es eine intensive Diskussion darüber, unter welchen Bedingungen **nichteinwilligungsfähige** Patienten an klinischen Studien teilnehmen können (Helmchen u. Lauter 1995; Benkert 1995). Eine Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) (Nedopil et al. 1999) hat ein zweistufiges Vorgehen vorgeschlagen:

1. Die Fähigkeit, das informierte Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben, ist zunächst allen Erwachsenen zuzugestehen.
2. Die Unfähigkeit, dieses Einverständnis abzugeben, muss definiert werden; falls die Unfähigkeit nicht vorliegt, ist die Fähigkeit zum Einverständnis anzunehmen.

Um die Einwilligungsfähigkeit bei Patienten, bei denen sich die Frage der Unfähigkeit zur rechtlich verbindlichen Einverständniserklärung stellt, zu überprüfen, schlagen die Autoren ein **Interview** vor, das von einem nicht an der Studie beteiligten Arzt anhand eines Leitfadens geführt und dokumentiert wird und das belegt, dass ein Patient die Aufklärung zu den Studienbedingungen und zum Datenschutz verstanden hat.

Mittlerweile ist die Frage der Durchführung von Studien an nichteinwilligungsfähigen Personen in Artikel 5 der EU *Clinical Trials Directive* (2001/20/EC) verbindlich geregelt. Wenn eine Person vor Eintritt des Zustands der

Nichteinwilligungsfähigkeit der Teilnahme an einer Studie weder zugestimmt noch widersprochen hat, entscheidet ein vom Gericht bestimmter **gesetzlicher Vertreter** über ihre Teilnahme. Jedoch ist ein positives Votum einer für die vorliegende Erkrankung und die Patientenpopulation qualifizierten Ethikkommission erforderlich, und es werden eine Reihe weiterer Forderungen im Hinblick auf die Ziele und Risiken einer solchen Studie gestellt.

22.4.3 Evaluationsforschung

Pro Jahr wird eine große Anzahl neuer klinischer Studien publiziert (s. *www.clinicaltrials.gov* für Studien, die die pharmazeutische Industrie durchführt), deren empirische Erfahrungen zusammengefasst werden können. Neben systematischen Übersichten sind **Metaanalysen** eine Methode der systematischen Evaluationsforschung. Nach replizierten, randomisierten, kontrollierten Studien stellen Ergebnisse von Metaanalysen das höchste Niveau des evidenzbbasierten Wissens dar; das ist zumindest die Sichtweise der *Cochrane Collaboration*, die systematisch Metaanalysen zu vielen Fragestellungen auch außerhalb der Psychopharmakologie macht (*www.cochrane.org*).

Metaanalysen kombinieren die Ergebnisse verschiedener Studien, die mit vergleichbarer Methodik dieselben Hypothesen prüfen – etwa die Überlegenheit eines Prüfmedikaments oder mehrerer Medikamente aus der gleichen pharmakologischen Gruppe, zu der das Prüfmedikament gehört (z. B. SSRI), gegenüber Plazebo oder einer aktiven Kontrolle. Das Ziel dieser **statistischen Analysen** besteht primär darin, durch eine Erhöhung der statistischen Power eine zuverlässigere Schätzung des wahren Unterschieds zwischen zwei Behandlungen herauszuarbeiten, als dies mit einzelnen Studien oder qualitativen Reviews möglich ist. Die Einschränkungen einzelner, randomisierter, kontrollierter Studien werden nivelliert; Inkonsistenzen zwischen Studien zur gleichen Thematik werden weniger bedeutsam (Moher et al. 1999; Lam u. Kennedy 2005).

Im Bereich der Psychopharmakologie gibt es eine Vielzahl solcher Metaanalysen (▶ Kap. 23). Sie werden auch für die Planung klinischer Studien argumentativ genutzt, wie z. B. zur Rechtfertigung des Verzichts auf Plazebokontrollen in Studien mit Antipsychotika (Fleischhacker et al. 2003).

Metaanalysen sind nicht grundsätzlich umstritten, wohl aber in ihrer Bewertung; ihre Kritiker betonen die Notwendigkeit systematischer Reviews der vorhandenen Studien (Maier u. Möller 2005). Metaanalysen hängen in ihren Ergebnissen stark ab von

- den einbezogenen Studien,
- den in den Einzelstudien verwendeten Methoden oder
- der angewandten statistischen Methodologie für ihre Durchführung.

Ganz wesentlich ist der Einwand, dass die Variation zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien nicht zufällig oder sogar unerwünscht ist, sondern **inhaltliche Bedeutung** hat. Aus dieser Sicht sind Metaanalysen exploratorische Ansätze, die v. a. die Heterogenität der Ergebnisse verschiedener Studien aufzudecken helfen und gegebenenfalls erforderliche, differenzielle Betrachtungsweisen initiieren.

Literatur

AVP (2005) Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis; Bd 32, Sonderheft 1: 3–29
Baldwin D, Broich K, Fritze J, Kasper S, Westenberg H, Moller HJ (2003) Placebo-controlled studies in depression: necessary, ethical and feasible. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 253: 22–28
Benkert O (1995) Klinische Prüfungen bei einwilligungsunfähigen Patienten. Nervenarzt 66: 864–868
Benkert O, Maier W (1990) The necessity of placebo application in psychotropic drug trials. Pharmacopsychiatry 23: 203–206
Clarenbach P, Benes H (2006) Das Restless-Legs-Syndrom. Uni-Med, Bremen
CIPS (Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum) (2005) Internationale Skalen für Psychiatrie, 5. Aufl. Beltz-Test, Göttingen
Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioural sciences, 2nd edn. Lawrence Earlbaum, Hillsdale, NJ
Deniker P (1988) Die Geschichte der Neuroleptika. In: Linde OK (Hrsg), Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Tilia-Verlag Mensch und Medizin, Klingenmünster, S 119–133
Di Masi JA, Grabowki HG, Vernon J (2004) R&D costs and returns by therapeutic category. Drug Inf J 38: 211–233
Ellenberg SS, Temple R (2000) Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. Ann Intern Med 133: 464–470
Emanuel EJ, Miller FG (2001) The ethics of placebo-controlled trials -- a middle ground. N Engl J Med 345: 915–919
EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) (1997) ICH Topic E 6. Guideline for Good Clinical Practice: Note for Guidance on Good Clinical Practice. (CPMP/ICH/135/95). London: 17 January 1997 (*http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf*)
European Commission (2005) Commission directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing of importation of such product (»GCP-Directive«). Brussels, 8 April 2005. Official Journal L 91, 9/4/2005, pp 13–19 (*http://www.pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/DIR_2005_28/DIR_2005_28_EN.pdf*)
European Parliament and Council (2001) Directive 2001/20/EC of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of glood clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (»Clinical Trials Directive« CTD). Luxembourg, 4 April 2001. Official Journal L 121, 1/5/2001, pp 34–44 (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_de.pdf)

Fahn S, Elton RL and members of the UPRDRS Development Committee (1987) The Unified Parkinson's Disesae Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds) Recent developments in Parkinson's disease. Macmillan Healthcare Information, Forham Park, NJ, pp 152–163

Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B (2005) Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. Br Med J 330: 396–402

Fleischhacker WW, Burns T; European Group For Research In Schizophrenia (2002) Feasibility of placebo-controlled clinical trials of antipsychotic compounds in Europe. Psychopharmacology (Berl) 162: 82–84

Fleischhacker WW, Czobor P, Hummer M, Kemmler G, Kohnen R, Volavka J (2003) Placebo or active control trials of antipsychotic drugs? Arch Gen Psychiatry 60: 458–464

Fritze J, Moller HJ (2001) Design of clinical trials of antidepressants: should a placebo control arm be included? CNS Drugs 15: 755–764

GCP-Verordnung (Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen – GCP-V), Bundesgesetzblatt 2004 Teil I Nr. 42, S 2081–2091

Gibbons RD, Clard DC, Kupfer DJ (1993) Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? J Psychiatry 27: 259–273

Grünbaum A (1981) The placebo concept. Beh Res Ther 19: 157–167

Gunnell D, Saperia J, Ashby D (2005) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. Br Med J 330(7488): 385

Helmchen H, Lauter H (1995) Dürfen Ärzte mit Demenzkranken forschen? Thieme, Stuttgart

Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S (2006) Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Am J Psychiatry 163: 185–194

Khan A, Warner HA, Brown WA (2000) Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. Arch Gen Psychiatry 57: 311–317

Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA (2001) Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the food and drug administration database. Am J Psychiatry 158: 1449–1454

Khan A, Khan S, Brown WA (2002) Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? Int J Neuropsychopharmacol 5: 193–197

Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA (2003) Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. Am J Psychiatry 160: 790–792

Kopec JA, Abrahamowicz M, Esdaile JM (1993) Randomized discontinuation trials: utility and efficiency. J Clin Epidemiol 46: 959–971

Lam RW, Kennedy SH (2005) Using metaanalysis to evaluate evidence: practical tips and traps. Can J Psychiatry 50: 167–174

Leber PD (1989) Hazards of inference: The Active Control Investigation. Epilepsia 30(1): S57–S63

Linde OK (Hrsg) (1988) Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit - Erlebnisse und Ergebnisse. Tilia Verlag – Mensch und Medizin, Klingenmünster

Linden M, Baier D, Beitinger H et al (1994) Leitlinien zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) in der Psychpharmakotherapie. Nervenarzt 65: 638–644

Maier W, Möller HJ (2005) Metaanalyses – highest level of empirical evidence? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 255: 369–370

McLean S (2005) Do substance P and the NK1 receptor have a role in depression and anxiety? Curr Pharm Des 11: 1529–1547

Michels KB, Rothman KJ (2003) Update on unethical use of placebos in randomised trials. Bioethics 17: 188–204

Möller HJ (2001) Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251(2): II/13–II/20

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF (1999) Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 354: 1896–1900

Moher D, Schulz KF, Altman D, CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials) (2001) The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 285: 1987–1991

Moncrieff J, Wessely S, Hardy R (2004) Active placebos versus antidepressants for depression. Cochrane Database Syst Rev (1): CD003012

Montgomery SA (1994) Clinically relevant effect sizes in depression. Eur Neuropsychopharmacol 4: 283–284

Montgomery SA (1999a) Alternatives to placebo-controlled trials in psychiatry. ECNP Consensus Meeting, September 26, 1996, Amsterdam. European College of Neuropsychopharmacology. Eur Neuropsychopharmacol 9: 265–269

Montgomery SA (1999b) The failure of placebo-controlled studies. ECNP Consensus Meeting, September 13, 1997, Vienna. European College of Neuropsychopharmacology. Eur Neuropsychopharmacol 9: 271–276

Müller MJ, Szegedi A (2002) Effects of interrater reliability of psychopathologic assessment on power and sample size calculations in clinical trials. J Clin Psychopharmacol 22: 318–325

Nedopil N, Aldenhoff J, Amelung K et al (1999) Einwilligungsfähigkeit bei klinischen Prüfungen. Stellungnahme der Arbeitsgruppe »Ethische und rechtliche Fragen« der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP). Pharmacopsychiatry 32 (May): I–IV

Paykell ES (1990) Placebo-controlled studies in depression: necessity and feasibility. In: Benkert O, Maier W, Rickels K (Hrsg). Methodology of the evaluation of psychotropic drugs. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 73–81

Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM (1993) The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. PharmacoEconomics 4: 353–365

San Miguel MT, Vargas E (2006) Drug evaluation and approval process in the European Union. Arthritis Care Res 55: 12–14

Staehelin JE, Kielholz P (1953) Largactil, ein neues vegetatives Dämpfungsmittel bei psychischen Störungen. Schweiz Med Wochenschr 83: 581–586

Storosum JG, von Zweiten BJ, van den Brink W, Gersons GPR, Boekmans AW (2001) Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. Am J Psychiatry 158: 1271–1275

Stroup TS, Alves WM, Hamer RM, Lieberman JA (2006) Clinical trials for antipsychotic drugs: design conventions, dilemmas and innovations. Nature Rev Drug Discov 5: 133–146

Temple R, Ellenberg SS (2000) Placebo-controlled trials and active control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. Ann Intern Med 133: 455–463

Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M (2002) Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. JAMA 287: 1840–1847

Wampold BE, Minami T, Tierney SC, Baskin TW, Bhati KS (2005) The placebo is powerful: estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. J Clin Psychol 81: 835–854

Zipursky RB, Darby P (1999) Placebo-controlled studies in schizophrenia – ethical and scientific perspectives: an overview of conference proceedings. Schizophr Res 35: 189–200

Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, Bundesgesetzblatt 2004 Teil I Nr. 41, S 2031–2053

23 Evidenzbasierte Medizin

Jürgen Fritze

23.1 Prinzipien

Die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (Kunz et al. 2000; Sackett et al. 2000) werden im Folgenden nur so weit berücksichtigt, wie sie für pharmakotherapeutische Entscheidungen relevant sind.

Der Begründer der evidenzbasierten Medizin, D. L. Sackett (McMaster University, Hamilton, Kanada), formulierte 1996:

> Evidenzbasierte Medizin ist die bewusste, ausdrückliche und verständliche Nutzung der aktuell besten Evidenz bei Entscheidungen in der Versorgung individueller Patienten. Für die Praxis evidenzbasierter Medizin bedeutet das, in den individuellen klinischen Sachverstand die bestverfügbaren externen klinischen Evidenzen aus systematischer Forschung zu integrieren. Mit individuellem klinischem Sachverstand meinen wir das Leistungsniveau und die Urteilsfähigkeit, die individuelle Kliniker durch Erfahrung und Praxis erwerben. Erhöhte Sachkenntnis wird auf viele Arten reflektiert, aber insbesondere durch wirksamere und kosteneffizientere Diagnostik, durch ausgewogenere Identifikation und mitfühlendere Berücksichtigung von Einstellungen und Vorlieben des einzelnen Patienten und seiner Rechte bei klinischen Entscheidungen über seine Behandlung. Mit bestverfügbarer externer klinischer Evidenz meinen wir klinisch relevante Forschung, oft in den Grundlagenwissenschaften der Medizin, insbesondere aber patientenzentrierte klinische Forschung zur Korrektheit und Präzision diagnostischer Tests (einschließlich der klinischen Untersuchung), zur Aussagekraft prognostischer Marker sowie zur Wirksamkeit und Sicherheit von therapeutischen, rehabilitativen und präventiven Maßnahmen. Externe klinische Evidenz widerlegt früher akzeptierte diagnostische und therapeutische Verfahren und ersetzt sie durch neue, die wirkungsvoller, zielgenauer, wirksamer, und sicherer sind. ...
> Gute Ärzte nutzen sowohl ihre eigene klinische Erfahrung als auch die bestverfügbare externe Evidenz; beides ist für sich allein unzureichend. Ohne klinische Erfahrung kann ärztliches Handeln unter eine Tyrannei der Evidenz geraten, denn selbst exzellente externe Evidenz kann für den einzelnen Kranken unanwendbar oder unangemessen sein. Ohne aber die gegenwärtig beste Evidenz kann ärztliches Handeln veralten und dem Patienten schaden. ... Evidenzbasierte Medizin ist keine »Kochbuchmedizin«. Da sie, von der Basis ausgehend, die Integration der externen besten Evidenz mit individueller ärztlicher Erfahrung und den Wünschen des Patienten verlangt, kann sie nicht zu einem sklavischen Kochbuchansatz in der Versorgung des individuellen Patienten führen. Externe klinische Evidenz liefert Informationen, kann aber niemals individuelle ärztliche Erfahrung ersetzen. Es ist diese Erfahrung, die darüber entscheidet, ob die Evidenz für den einzelnen Kranken überhaupt gültig ist und – falls ja – wie sie in die klinischen Entscheidungen zu integrieren ist. (Sackett et al. 1996; übersetzt durch M. Perleth, *www.ebm-netzwerk.de*)

Medizin gilt als **Erfahrungswissenschaft**, d. h., der Erfahrung des einzelnen Arztes wird traditionell eine große Rolle zugeschrieben. Mangels anderer Erkenntnisquellen wurde der Erfahrung und den Kenntnissen einzelner ärztlicher Persönlichkeiten, die herausragende therapeutische Erfolge vorzuweisen hatten, besondere Bedeutung beigemessen. Solche »Eminenzen« haben Schulen begründet, um ihre Erfahrungen weiterzugeben. Dies hat zu dem unglücklichen Begriff der **Schulmedizin** geführt. In Abgrenzung zu dieser »eminenzbasierten« Medizin versucht sich in den letzten Jahren eine evidenzbasierte Medizin (EbM) durchzusetzen. Deren Ziel ist es, eine Kultur aufzubauen, in der Evidenz höher bewertet wird als Meinungen – Schulmeinungen.

Evidenz meint hier gerade nicht Wissen, das im Sinne der deduktiven Erkenntnis auf der Hand liegt, ohne Weiteres einleuchtend, augenscheinlich, klar und offensichtlich ist, also im deutschen umgangssprachlichen Sinne »evident« ist, das sich intuitiv erschließt, selbst wenn dahinter eine konsistente Theorie steht, sondern das sich aus den Ergebnissen methodisch sauber durchgeführter Studien ergibt. Belastbares Wissen setzt die wissenschaftliche Evaluation, das Experiment, voraus. Erst aus dem Experiment ergibt sich, mit welcher Wahrscheinlichkeit welche Intervention welche Folgen zeitigt. Da grundsätzlich immer Schaden wie auch Nutzen möglich sind, bedarf es der Analyse des Nettonutzens. Evidenzbasierte Medizin interessiert die Frage:

> Mit welcher Wahrscheinlichkeit nutzt eine Intervention, und mit welcher Wahrscheinlichkeit schadet sie?

Nur von peripherem Interesse ist die Frage:

> Warum und wie nutzt bzw. schadet die Intervention?

Der Unterschied zwischen traditioneller ärztlicher Praxis und EbM liegt nicht so sehr darin, ob wissenschaftliche Daten überhaupt berücksichtigt werden, sondern vielmehr darin, dass alle verfügbaren wissenschaftlichen Daten systematisch aufbereitet und analysiert werden. Schon immer hat sich ärztliches Handeln auch an den Ergebnissen von Studien orientiert. Die Ergebnisse von Studien auch zu identischen Fragestellungen sind aber nicht immer kongruent. Evidenzbasiert ist Medizin erst dann, wenn alle verfügbaren, auch widersprüchlichen Daten vollständig erfasst sind und daraus der Stand der Erkenntnis systematisch abgeleitet wurde. Entsprechend ist EbM nicht statisch, sondern **dynamisch**.

23.2 Datenanalyse: Erfassen der Evidenz

Der Zuwachs an wissenschaftlichen Studien als Grundlage für EbM ist dramatisch. Mit diesem Zuwachs Schritt halten zu wollen, würde verlangen, regelmäßig die rund 23.000 wissenschaftlich-medizinischen Zeitschriften zu lesen und die Arbeiten und ihre Ergebnisse bewerten zu müssen. Allein auf dem Gebiet der Psychopharmakologie im engeren Sinne wurden (gemäß der Datenbank EMBASE) in den Jahren 1984 bis einschließlich 2002 über

6000 Arbeiten publiziert, denen das Schlüsselwort *clinical trial* zugeordnet ist. Die Bewertung bedarf spezifischer Kompetenzen, die zur EbM gehören. Das sind insbesondere methodologische Kompetenzen.

Auf die Bewertung von Studien und die notwendige Methodik hat sich ein Teilgebiet spezialisiert, das *Health Technology Assessment* (**HTA**). HTA beschäftigt sich nicht nur mit Arzneimitteln, sondern mit jedweden medizinischen – präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen – Verfahren. Zu HTA gehört immer auch die ökonomische Dimension. Eine der methodischen Grundlagen des HTA bilden metaanalytische Verfahren (Thacker 1988; Petitti 1994; Stroup et al. 2000). Hierfür hat sich u. a. eine internationale Kooperation von Wissenschaftlern etabliert, die *Cochrane-Collaboration*. Sie ist benannt nach dem schottischen Epidemiologen Archie L. Cochrane, der bereits Ende der 1960-er Jahre die Notwendigkeit der Unterscheidung zwischen Wirksamkeit im experimentellen Kontext (*efficacy*) und Wirksamkeit in der alltäglichen Routineanwendung (*effectiveness*) herausarbeitete. Die Zusammenfassungen der Ergebnisse der Metaanalysen sind jedermann im Internet (z. B. *www.cochrane.de*) zugänglich. Um die vollständigen Berichte zu erreichen, bedarf es einer kostenpflichtigen Zugangsberechtigung.

Voraussetzung für das Verfassen systematischer Übersichtsarbeiten war die Einführung großer elektronischer Datenbanken Anfang der 1990-er Jahre (z. B. MEDLINE oder EMBASE). Angesichts des rapiden Wissenszuwachses ist eine systematische Übersichtsarbeit quasi bereits mit dem Datum der Veröffentlichung überholt. Deshalb muss jede Übersichtsarbeit punktgenau angeben, bis zu welchem Datum mit welchem Verfahren die zugrunde liegenden Publikationen erfasst und ausgewählt wurden. Dazu gehört also eine genaue Beschreibung der Suchstrategie. Besteht dann – bevor die Übersichtsarbeit von den Autoren selbst aktualisiert wird – für den individuellen Anwender Bedarf, sich des aktuellen Standes der Erkenntnis zu vergewissern, so kann er dies anhand dieser Suchstrategie in öffentlich zugänglichen Datenbanken selbst erledigen. Allerdings ist nicht jede Datenbank vollständig. Öffentlich zugänglich ist MEDLINE (z. B. über *www.dimdi.de* oder *www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed*).

23.3 Bewertung der Datenbasis (*critical appraisal*)

Grundsätzlich kommen als Datenbasis Beobachtungsstudien (Fallbericht, Fallserie, Querschnittsstudie, Registerstudie, Korrelationsstudie, Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie) und experimentelle Studien (randomisierte kontrollierte Studie) in Frage.

23.3.1 Beobachtungsstudien

Der **Fallbericht** (*case report*) oder die **Fallserie** kann nur hypothesengenerierenden und niemals konfirmatorischen Wert haben – allerdings gibt es komplexe Einzelfallstudien, die auch statistische Aussagen erlauben. **Querschnittsstudien** und **Korrelationsstudien** können nur zur Klärung von Zusammenhängen (z. B. Aussagekraft eines diagnostischen Tests) beitragen, nicht aber zur Frage sich über die Zeit entwickelnder Therapieeffekte. In **Fall-Kontroll-Studien** werden in der Vergangenheit Exponierte (deshalb auch **retrospektive Studien** genannt) auf gegenwärtige Merkmale, z. B. Krankheiten, untersucht, auch und vorzugsweise vergleichend Exponierte und Nichtexponierte. Hier geht es darum, Risikofaktoren oder gar Ursachen für Krankheiten aufzudecken. Auch dieses Design ist wenig geeignet, Therapieeffekte zu beweisen, aber sehr wohl erst nach langer Zeit auftretende Nebenwirkungen.

Demgegenüber sind **Kohortenstudien** (auch **Longitudinal**- oder **Follow-up-Studien** genannt) prospektiv, sie können aber auch retrospektiv angelegt sein. **Anwendungsbeobachtungen** (Phase-IV-Studien) stellen eine Sonderform von Kohortenstudien dar, indem hier die Medikamentenapplikation nicht zum Zwecke der Evaluation, sondern allein aus klinischer Indikation erfolgt. Themen der Anwendungsbeobachtung sind primär Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit, nicht Wirksamkeit. Kontrollgruppen können einbezogen werden, auch historische. Jedoch kann dabei nicht davon ausgegangen werden, dass sich die Vergleichsgruppen nur in der Exposition unterscheiden. Man kann also nie sicher sein, ob etwaige Unterschiede der abhängigen Messvariablen nicht Ausdruck des Einflusses konfundierender Variablen oder anderer Verzerrungen (Bias) und Verfälschungen sind. Deshalb können Studien ohne Vergleichsgruppe niemals konfirmatorischen Wert haben, sondern nur explorativen.

23.3.2 Randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen

Konfirmatorischen Charakter haben nur prospektive, longitudinale, kontrollierte Studien mit zufälliger (randomisierter) Zuordnung der Patienten zu den Interventionsgruppen (*randomized controlled trial*, **RCT**). Grundsätzlich können hier dieselben Patienten randomisiert einer Sequenz von Interventionen (Cross-over-Design) exponiert werden, oder sie werden getrennten, parallel untersuchten Vergleichsgruppen zugeordnet. Nachteil des Cross-over-Designs sind Übertragungseffekte (Kontamination, *carry-over*).

Um verfälschenden Einflüssen von Erwartungsdispositionen u. a. m. aufseiten von Patient und Untersucher

vorzubeugen, dürfen beide die jeweilige Interventionsbedingung nicht kennen (doppelblinde Studie). Selbst ein doppelblinder RCT schließt Irrtum aber nicht aus, erst recht nicht, wenn er monozentrisch durchgeführt wird. Für multizentrische Durchführung spricht auch die bessere Generalisierbarkeit (**externe Validität**). Aber auch ein multizentrischer doppelblinder RCT schließt Irrtum nicht aus, denn **Signifikanz** (Irrtumswahrscheinlichkeit, konventionell als $p < 5\%$ gesetzt) sagt nur etwas über die Wahrscheinlichkeit aus. Also bedarf es mindestens einer Replikation durch unabhängige Untersucher.

Da Studien trotz vergleichbarer Fragestellungen sich oft in Details, z. B. der Auswahl der Outcome-Maße, unterscheiden und an kleinen Fallzahlen leiden (*underpowered*), und um die Generalisierbarkeit zu erhöhen, werden RCT in Metaanalysen zusammengefasst ausgewertet (Thacker 1988; Petitti 1994). Neuerdings wird die Methodik der Metaanalyse auch für Kohortenstudien genutzt (Stroup et al. 2000). RCT mit identischem Design können zu sog. **Mega-Trials** zusammengefasst werden, denen derzeit die größte Aussagekraft zugesprochen wird. Alternativ kann ein einziger RCT mit Fallzahlen über 1000 bereits als Mega-Trial angelegt werden. Solche Studien sind aber sehr aufwändig und kostspielig, sodass das Risiko ihres Scheiterns mit einem hohen Preis bezahlt wird.

RCT und deren Metaanalysen misst die evidenzbasierte Medizin die größte Aussagekraft bei, weil nur hier interne Validität gewährleistet sein kann (wenn auch das RCT-Design hierfür nur eine notwendige und nicht hinreichende Bedingung ist). EbM ist aber nicht auf randomisierte, kontrollierte Studien und Metaanalysen begrenzt. Sie beinhaltet die Suche nach der jeweils besten wissenschaftlichen Evidenz zur Beantwortung der klinischen Fragestellung. Bei anderen als therapeutischen Fragestellungen sind andere Designs gefordert.

> Da randomisierte, kontrollierte klinische Studien und besonders systematische Übersichten dieser Studien uns mit höherer Wahrscheinlichkeit korrekt informieren und falsche Schlussfolgerungen weniger wahrscheinlich sind, wurden sie zum »Goldstandard« für die Beantwortung der Frage, ob Therapiemaßnahmen mehr nützen als schaden. Allerdings sind für manche Fragestellungen keine kontrollierten Studien notwendig (etwa erfolgreiche Interventionen bei sonst fatalen Konditionen), oder es bleibt keine Zeit für klinische Studien. Falls keine kontrollierte Studie für die besondere Situation unseres Patienten durchgeführt wurde, müssen wir die nächstbeste externe Evidenz finden und berücksichtigen. (Sackett et al. 1996; übersetzt durch M. Perleth, *www.ebm-netzwerk.de*)

23.3.3 Hierarchie der Evidenz

Der Studientyp ist zum entscheidenden Kriterium der **Hierarchie der Evidenz** (*levels of evidence*) geworden (Tab. 23.1). Allerdings können auch RCT und Metaanalysen bezüglich zahlreicher Kriterien der Planung und Durchführung eine schlechte Qualität aufweisen, sodass auch bei Therapiestudien der Wert eines RCT dem einer Kohortenstudie unterlegen sein kann. Solche Qualitätskriterien werden in der Hierarchie der Evidenz bisher erst in Ansätzen berücksichtigt (z. B. Oxford-Kriterien).

Entwickelt wurde Tab. 23.1 von B. Phillips, C. Ball, D. Sackett, D. Badenoch, S. Straus, B. Haynes u. M. Dawes seit November 1998: *Centre for Evidence-based Medicine* (*http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html*), übersetzt und publiziert mit freundlicher Genehmigung von B. Phillips durch Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg.

Benutzer können ein Minuszeichen (–) verwenden, um den Grad (Übersicht: Empfehlungsgrade) anzuzeigen, der fehlt, um zu einer schlüssigen Antwort zu kommen, weil

- **entweder** ein einzelnes Ergebnis mit breitem Konfidenzintervall vorliegt (z. B. eine absolute Risikoreduktion – ► 23.6.3 – ist in einem RCT statistisch nicht signifikant, aber das Konfidenzintervall schließt klinisch relevante Nebenwirkungen und Nutzen nicht aus)
- **oder** ein systematischer Review mit besorgniserregender (und statistisch signifikanter) Heterogenität.

Solche Evidenz ist uneinheitlich und kann deshalb nur zu einer Grad-D-Empfehlung generiert werden.

Empfehlungsgrade

- **A** Entsprechende Level-1-Studien
- **B** Entsprechende Level-2- oder 3-Studien oder Extrapolation[a] von Level-1-Studien
- **C** Level-4-Studien oder Extrapolation von Level-2-oder -3-Studien
- **D** Level-5-Evidenz oder bei problematisch uneinheitlichen oder nicht aussagekräftigen Studien jeden Levels

[a] Extrapolation bedeutet die Nutzung von Ergebnissen in Situationen, die wahrscheinlich klinisch relevante Abweichungen von der originären Studiensituation aufweisen.

Tab. 23.1. Hierarchie der Evidenz (*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, Mai 2001)

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose	Differenzialdiagnose/Symptom, Prävalenzstudie	Ökonomische und Entscheidungsanalyse
1a	**SR** (mit Homogenität[a] von RCT)	**SR** (mit Homogenität[a] der eingeschlossenen Kohortenstudien; klinische Entscheidungsfindung (CDR[b]) validiert in verschiedenen Populationen	**SR** (mit Homogenität[a] der Level-1-diagnostischen Studien; CDR[b] mit 1b-Studien von verschiedenen klinischen Zentren	**SR** (mit Homogenität[a] von prospektiven Kohortenstudien	**SR** (mit Homogenität[a] von Level-1-ökonomischen Studien
1b	**Einzelner RCT** (mit engem Konfidenzintervall[c])	**Einzelne Kohortenstudie** mit ≥80% Nachbeobachtungsrate; CDR[b] validiert in einer einzelnen Population	**Validierungskohortenstudie**[d] mit gutem[e] Referenzstandard; oder getesteter CDR[b] in einem klinischem Zentrum	**Prospektive Kohortenstudie** mit guter Nachbeobachtungsrate[f]	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; systematische(r) Review(s) der Evidenz und Einbeziehung einer Sensitivitätsanalyse
1c	Alle oder keiner[g]	Alle oder keiner Fallserie	Absolute SpPins und SnNouts[h]	Alle oder keiner Fallserie	Absolute ökonomische Kosten-Nutzen-Analyse[i]
2a	**SR** (mit Homogenität[a]) der **Kohortenstudien**	**SR** (mit Homogenität[a]) von entweder **retrospektiven Kohortenstudien** oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCT	**SR** (mit Homogenität[a]) von Level->2-**diagnostischen Studien**	**SR** (mit Homogenität[a]) von 2b und besseren Studien	**SR** (mit Homogenität[a]) von Level->2-ökonomischen Studien
2b	**Einzelne Kohortenstudie** (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. <80% Nachbeobachtungsrate)	**Retrospektive Kohortenstudie** oder Nachbeobachtungsrate von unbehandelten Kontrollpatienten in einem RCT; Ableitung einer CDR[b] oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe[j]	**Explorative**[d] **Kohortenstudie** mit gutem[e] Referenzstandard; CDR[b] nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe[j] oder Basisdaten	**Retrospektive Kohortenstudie**, oder geringe Nachbeobachtungsrate	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; begrenzte(r) Review der Evidenz oder einzelne Studie; Einschluss multivariabler Sensitivitätsanalyse
2c	**Ergebnisforschung ökologische Studien**	**Ergebnisforschung**		**Ökologische Studien**	Audit oder Ergebnisforschung
3a	**SR** (mit Homogenität[a]) von **Fall-Kontroll-Studien**		**SR** (mit Homogenität[a]) von 3b und besseren Studien	**SR** (mit Homogenität[a]) von 3b und besseren Studien	**SR** (mit Homogenität[a]) von 3b und besseren Studien
3b	**Einzelne Fall-Kontroll-Studie**		**Nichtkonsekutive Studie** oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards	**Nichtkonsekutive Kohortenstudie** oder sehr limitierte Population	Analyse basiert auf limitierte Alternativen oder Kosten, qualitativ schlechte Berechnung der Daten, aber Einschluss der Sensitivitätsanalyse mit klinisch relevanten Variationen
4	**Fallserie** (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)	**Fallserie** (und qualitative schlechte prognostische Kohortenstudien)	**Fall-Kontroll-Studie**, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	**Fallserie** oder veralteter Referenzstandard	Analyse ohne Sensitivitätsanalyse

23

Tab. 23.1. Hierarchie der Evidenz (*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, Mai 2001) (Fortsetzung)

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/ Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose	Differenzialdiagnose/Symptom, Prävalenzstudie	Ökonomische und Entscheidungsanalyse
5	**Expertenmeinung** ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder »Grundprinzipien«	**Expertenmeinung** ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder »Grundprinzipien«	**Expertenmeinung** ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder »Grundprinzipien«	**Expertenmeinung** ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder »Grundprinzipien«	**Expertenmeinung** ohne kritische Analyse oder basiert auf ökonomischer Theorie oder »Grundprinzipien«

SR systematischer Review, *RCT* randomisiert-kontrollierte Studien, *CDR clinical decision rule*

[a] Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutende Varianz (Heterogenität) in Bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein, und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt, sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem Minuszeichen am Ende des gewünschten Grades versehen werden.
[b] CDR: Klinische Entscheidungsfindung; Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder diagnostischen Kategorie führen.
[c] s. Anmerkung (b) als Hilfe zum Verständnis, Eingruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen
[d] Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z. B. mit einer Regressionsanalyse), um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.
[e] Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nichtunabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level-4-Studie.
[f] Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differenzialdiagnosestudie ist >80%, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z. B. 1–6 Monate akute, 1–5 Jahre chronische)
[g] Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war, und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war, und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.
[h] »Absolute SpPin«: diagnostisches Ergebnis, dessen Spezifität so hoch ist, dass ein positives Ergebnis die Diagnose einschließt. »Absolute SnNout«: diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, dass das negative Ergebnis die Diagnose ausschließt.
[i] Behandlungen mit hohem Nutzen sind ebenso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder geringeren Kosten. Behandlungen mit geringem Nutzen sind ebenso gut, aber teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten.
[j] Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen aus einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.
[k] Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (»verblindet«) in den beiden Gruppen (exponiert und nichtexponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatte. Mit qualitativ schlechten Fall-Kontroll-Studien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe haben und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (»verblindet«) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.
[l] Gut, besser und schlecht bezieht sich auf den Vergleich zwischen Behandlungen im Sinne ihrer klinischen Risiken und Nutzen.
[m] Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt werden, die bereits das Ergebnis haben oder in denen die Messung der Ergebnisse in weniger als <80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nichtverblindete, nichtobjektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrektur der Störfaktoren stattfand.

23.4 Leitlinien für die evidenzbasierte medizinische Praxis

Die systematisch gewonnen Erkenntnisse bilden die Grundlage für die evidenzbasierte medizinische Praxis (*evidence-based clinical practice*), indem aus den Erkenntnissen Handlungsempfehlungen abgeleitet werden. Um diese evidenzbasierte Praxis dem Anwender zu erleichtern, werden Leitlinien (*clinical practice guidelines*) entwickelt. Leitlinien sind systematisch entwickelte Aussagen zur Erleichterung klinischer Entscheidungen mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse beim einzelnen Kranken zu verbessern, seine Zufriedenheit zu erhöhen und – soweit möglich – die Krankheitskosten zu mindern, also die Effizienz zu erhöhen. Zur Methodik der Leitlinienentwicklung muss auf andere Quellen verwiesen werden (AWMF 2001; Bundesärztekammer 1997, 1998; Europarat 2002).

23.5 Bewertung von Studien und Publikationen

23.5.1 Kritische Parameter

Publication bias

In der konkreten Behandlungssituation stellt sich die Frage, ob Studien welchen Evidenzgrades und welcher Durchführungsqualität vorliegen und ob diese überhaupt auf den konkreten Einzelfall anwendbar sind. Die verfügbaren Studien müssen also kritisch bewertet werden. Erstes – wenn auch bei anderen Qualitätsmängeln nicht unbedingt entscheidendes – Qualitätskriterium ist das

Design der Studie gemäß der **Hierarchie der Evidenz**. Bei systematischen Reviews und Metaanalysen ist zu prüfen, ob die zugrunde liegenden Studien tatsächlich vollständig und systematisch recherchiert wurden. Dabei muss auch nachgewiesen sein, dass nicht einseitig nur positive (oder – seltener – negative) Studien publiziert wurden, die Aussagen also potenziell verfälscht sind (*publication bias*). Hierzu dienen bestimmte mathematische Algorithmen (z. B. *funnel plot*).

Da die Wahrscheinlichkeit gering ist, dass Studien tatsächlich exakt dem Patientenproblem im Sinne identischer Ein- und Ausschlusskriterien gerecht werden, muss die Frage eigentlich lauten: Unterscheidet sich der konkrete Patient so sehr von jenen in der Studie, dass deren Ergebnisse nicht auf ihn übertragbar sind? Weiteres Qualitätskriterium der Studie ist also die exakte Beschreibung der **Ein- und Ausschlusskriterien**, also u. a. der diagnostischen Kriterien. Der Einfluss konfundierender Variablen muss kontrolliert worden sein. Dazu gehört, dass bei vergleichenden Studien die Studienpopulationen zumindest bezüglich demographischer Parameter übereinstimmen, möglichst aber auch bezüglich der Vorgeschichte (z. B. Dauer der Krankheit seit Erstmanifestation, Zahl der Krankheitsepisoden).

Selection bias

Aus den Einschluss- und Ausschlusskriterien resultiert zwangsläufig eine Selektion (*selection bias*). Wenn also typischerweise suizidale Patienten aus Sicherheitsgründen von psychopharmakologischen Studien ausgeschlossen werden, so darf die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse (externe Validität der Studie) grundsätzlich in Frage gestellt werden. Die interne Validität sagt etwas über die Nähe des beobachteten zum wahren Effekt aus, also inwieweit die Studie frei von systematischen Fehlern ist, die verzerrend auf das Studienergebnis wirken. Bei den Einschlusskriterien kann also höhere interne Validität mit geringerer externer Validität erkauft sein.

Observer bias

Die abhängigen Haupt- und Nebenzielvariablen müssen a priori definiert worden sein. Diese Variablen müssen klinisch relevant sein, d. h., es darf sich nicht um Surrogatparameter handeln. Das Messinstrument für die Hauptzielvariable muss valide und reliabel sein. In psychopharmakologischen Studien sind dies typischerweise der klinische Beurteiler. Diese so genannten *rater* müssen im Umgang mit den Beurteilungsskalen trainiert und auf gemeinsame Ankerpunkte geeicht werden, um Beurteilervarianz (*observer bias*) zu minimieren.

Power calculation

Die für eine konfirmatorische Prüfung notwendige Fallzahl muss a priori anhand der erwarteten Effektstärke, der Varianz der Hauptzielvariable und den für den Fehler 1. Art (typischerweise $p < 0{,}05$; 5%) und 2. Art (typischerweise $p > 0{,}80$ oder $p > 0{,}90$) ermittelt worden sein (*power calculation*). Wurden mehrere Hauptzielvariablen untersucht oder Zwischenanalysen durchgeführt, so müssen (wegen der sog. α-Inflation) die Signifikanzgrenzen entsprechend angepasst worden sein. Die Fallzahlschätzung muss berücksichtigt haben, ob die Parallelgruppen auf Überlegenheit oder auf Äquivalenz getestet werden sollten. Jede nachträgliche Änderung am Studienplan muss begründet dargelegt sein.

Transparenz

Das Verfahren der Erstellung des Randomisierungsplans und der Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen (*concealed allocation*) muss transparent sein. Bei doppelblinden Studien muss dargelegt sein, wie die Entblindung verhindert wurde. Es muss ggf. erkennbar sein, inwieweit es zu ungewollten Entblindungen, z. B. infolge typischer Begleitwirkungen der Studienmedikation, gekommen ist.

Adjuvante Therapien

In der Regel gelingt die Psychopharmakotherapie nicht mit einem einzigen Arzneimittel; das gilt auch für klinische Prüfungen. Es kommt also zu konfundierenden Kointerventionen, z. B. der adjuvanten Anwendung von Anxiolytika und Hypnotika. Diese müssen a priori definiert und ihre Gleichverteilung in den Parallelgruppen belegt sein. Das gilt auch für etwaige, hier adjuvante Psychotherapie. Dabei können schon Unterschiede der fachlichen Kompetenz des Therapeuten verfälschend wirken.

Studienabbrecher

Grundsätzlich müssen alle in die Studie aufgenommenen Patienten in die endgültige Auswertung einbezogen worden sein (Intention-to-treat-Analyse, **ITT**). Dabei muss erkennbar sein, wie mit fehlenden Daten insbesondere bei Studienabbrechern umgegangen wurde. Typischerweise sind die letzten verfügbaren Messwerte von Abbrechern für die weiteren (versäumten) Messzeitpunkte mitzuführen (*last observation carried forward*, **LOCF**). Wenn Patienten von der Auswertung ausgeschlossen wurden, so ist das plausibel zu begründen. Es kann sich z. B. um fehldiagnostizierte Fälle (*protocol violators*) handeln (*per protocol analysis*). Nur Patienten in die Auswertung einzubeziehen, die die Studie vollständig durchlaufen haben (*completer analysis*), liefert keine konfirmatorischen Ergebnisse, unterstützt aber die Bewertung der ITT-Analyse, schränkt jedoch die externe Validität (weiter) ein. Post hoc definierte Subgruppenanalysen können immer nur explorativen Wert haben.

23.5.2 CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*

Das CONSORT-Statement »*Improving the quality of reporting of randomized controlled trials*« (Begg et al. 1996; revidierte Fassung: Moher et al. 2001) liefert eine Checkliste (Tab. 23.2), die nicht nur – wie vom CONSORT-Gremium intendiert – Autoren eine Anleitung beim Abfassen ihrer Arbeit bieten, sondern auch Lesern der Arbeit eine Hilfe bei der Prüfung der Validität der Ergebnisse.

Tab. 23.2. CONSORT-Statement – Checkliste

Publikationsabschnitt	Item	Beschreibung	Erwähnt auf Seite
Titel und Zusammenfassung	1	Zuordnung zu Therapiegruppen (z. B. randomisierte Verteilung, randomisiert oder randomisierte Zuweisung)	
Einleitung, Hintergrund	2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie	
Methoden, Probanden/Patienten	3	Einschlusskriterien der Probanden/Patienten, Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung (z. B. im Krankenhaus oder nichtstationär)	
Intervention, Behandlung	4	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur tatsächlichen Durchführung	
Ziele	5	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Ergebnisse	6	Klar definierte, primäre und sekundäre Zielkriterien und ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Methoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)	
Fallzahlbestimmung	7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt und, falls zutreffend, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
Randomisierung; Erzeugung der Behandlungsfolge	8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung, einschließlich aller Einzelheiten (wie z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
Geheimhaltung der Behandlungsfolge (*allocation concealment*)	9	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon). Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
Durchführung	10	Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
Verblindung	11	Waren (a) die Probanden/Patienten und/oder (b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder (c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nichtverblindet? Wie wurde der Erfolg der Verblindung evaluiert?	
Statistische Methoden	12	Statistische Methoden zur Bewertung des primären Zielkriteriums; weitere Analysen wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Ergebnisse, Ein- und Ausschlüsse	13	Anzahl der Studienteilnehmer für jede Behandlungsgruppe, die (a) gemäß Randomisierung gebildet wurde, (b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, (c) die Studie protokollgemäß beendeten, (d) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden (Darstellung in Flussdiagramm empfohlen). Beschreibung von Protokollabweichungen mit Angabe von Gründen	
Aufnahme/Rekrutierung	14	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
Patientencharakteristika zu Studienbeginn (*baseline data*)	15	Demographische und klinische Charakteristika aller Gruppen	
Anzahl der ausgewerteten Probanden/Patienten	16	Anzahl der Probanden/Patienten (Nenner) in jeder Gruppe, die in die entsprechende Analyse eingeschlossen wurden, und Angabe, ob es sich dabei um eine Intention-to-treat-Analyse handelt. Wenn möglich, Angabe der Ergebnisse in absoluten Zahlen (z. B. 10 von 20, nicht 50%)	
Ergebnisse und Schätzmethoden	17	Zusammenfassung der Ergebnisse aller primären und sekundären Zielkriterien für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision (z. B. 95%-Konfidenzintervall)	

Tab. 23.2. CONSORT-Statement – Checkliste (Fortsetzung)

Publikationsabschnitt	Item	Beschreibung	Erwähnt auf Seite
Zusätzliche Analysen	18	Angabe von weiteren Tests, insbesondere von Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen (mit Erklärung, ob sie vorher geplant waren oder nachträglich durchgeführt wurden)	
Unerwünschte Wirkungen	19	Angabe aller wichtigen unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen innerhalb jeder Behandlungsgruppe	
Diskussion, Interpretation	20	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studienhypothesen, möglicher Ursachen von Verzerrungen (Bias) sowie Problemen durch multiples Testen und multiple Zielkriterien	
Generalisierbarkeit	21	Generalisierbarkeit der Studienergebnisse (externe Validität)	
Bewertung der Evidenz	22	Allgemeine Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes und anderer Publikationen zur untersuchten Fragestellung	

23.6 Quantitative Verfahren zur Beschreibung der Evidenz

Die evidenzbasierte Medizin hat spezielle statistische Verfahren entwickelt, um über den Beleg statistischer Signifikanz hinausgehend klinische Relevanz zu prüfen. Dabei sei in Erinnerung gerufen, dass Signifikanztestung kein Wert an sich ist: Interventionen mit offensichtlicher Wirksamkeit, bei denen also der Erfolg, ein klar operationalisierbares Ereignis (z. B. Verhindern des Todes), nahezu in 100% der Fälle eintritt, bedürfen keines ausgeklügelten Wirksamkeitsnachweises. Solche Konstellationen sind in der Medizin aber leider selten. Der Wirksamkeitsnachweis muss umso sorgfältiger erfolgen, je kleiner der Effekt einer Maßnahme ist.

23.6.1 Effektstärke der Intervention

Das Signifikanzniveau (z. B. $p < 0{,}05$) ist zur klinischen Bewertung nur ein notwendiger, aber nicht hinreichender Parameter. Wird die Fallzahl nur genügend groß gewählt, so können minimale Mittelwertsunterschiede der Gruppen signifikant sein, ohne dass der Gruppenunterschied praktische Relevanz hätte. Bei Signifikanz gilt es also, die Effektstärke der Intervention zu bewerten. Das ist bei stetigen Daten anhand der Größe des Mittelwertunterschiedes grundsätzlich einfach: So gilt ein Unterschied von vier Punkten auf der *Hamilton Depression Scale* (**HAM-D**) nach 4- bis 6-wöchiger Therapie oder auf der kognitiven Subskala der *Alzheimer Disease Assessment Scale* (**ADAS**$_{cog}$) nach 6-monatiger Therapie als klinisch bedeutsam.

Die einfache Differenzbildung sagt aber nichts aus über die zugrunde liegenden Varianzen. Überlappen sich die Ergebnisse der Vergleichsgruppen kaum, so spricht dies dafür, dass der Unterschied relevant ist. Dieselbe Differenz verliert aber – ggf. trotz Signifikanz – klinische Relevanz, wenn beide Gruppen deutliche Überlappungen aufweisen. Außerdem ist nicht bei jeder Messskala erkennbar, welche Differenzen klinisch bedeutsam sein könnten. Um dies zu erleichtern, wurde das **Konzept der Effektstärke** entwickelt. Sie wird insbesondere bei Metaanalysen verwendet, um die in verschiedenen Studien verwendeten unterschiedlichen Outcome-Maße vergleichen zu können.

Die Effektstärke wurde von Cohen als standardisierte Differenz der Mittelwerte zweier Gruppen konzeptionalisiert. Die Effektstärke wird kalkuliert als Differenz der Mittelwerte (Experimentalgruppe minus Kontrollgruppe) dividiert durch die Standardabweichung (entweder der Kontrollgruppe oder der gepoolten Daten beider Gruppen). Ist die Kontrollgruppe groß, so kann deren Standardabweichung gewählt werden unter der Vorstellung, die Kontrollgruppe entspreche eher der Grundgesamtheit als die Experimentalgruppe. Andernfalls ist es ratsam, die gepoolte Standardabweichung zu wählen. Immer handelt es sich nur um eine Schätzung der »wahren« Standardabweichung, da die Grundgesamtheit unbekannt ist.

Eine Effektstärke z. B. von 0,8 bedeutet also, dass der Mittelwert der Experimentalgruppe oberhalb der Messwerte von 79% der Probanden in der Kontrollgruppe liegt. Diese Interpretation setzt allerdings Normalverteilungen und Reliabilität der Messungen voraus. Als Daumenregel gilt nach Cohen:
- Effektstärke von 0,2: gering und kaum wahrnehmbar,
- Effektstärke von 0,5: mäßig und »mit unbewaffnetem Auge erkennbar«,
- Effektstärke von 0,8: hoch und unübersehbar.

Letztlich wird die Relevanz einer bestimmten Effektstärke aber erst im Vergleich mit anderen Interventionen erkennbar, wobei auch der praktische Nutzen und die damit

zusammenhängenden Kosten zu berücksichtigen sind. Das **95%-Konfidenzintervall** dient dazu, die statistische Signifikanz der Effektstärke zu prüfen. Dazu erfolgt die Berechnung der Standardabweichung σ der Effektstärke:

$$\sigma\,[\text{Effektstärke}] = \sqrt{[(n_{exp} + n_{kontr}) / (n_{exp} \times n_{kontr}) + (\text{Effektstärke}^2 / 2 \times (n_{exp} + n_{kontr})]}$$

Das 95%-Konfidenzintervall ist dann:

$$\text{Effektstärke} - 1{,}96 \times \sigma\,[\text{Effektstärke}] \text{ bis Effektstärke} + 1{,}96 \times \sigma\,[\text{Effektstärke}]$$

Schließt das Ergebnis Null ein, so ist das Ergebnis nicht signifikant.

23.6.2 Häufigkeit von Ereignissen

Häufig handelt es sich bei den abhängigen Variablen nicht um kontinuierliche, sondern um alternative Merkmale oder Ereignisse (z. B. Mortalität, Schlaganfälle), die entweder eingetreten sind oder nicht (kategoriale Daten). Hier können nur Häufigkeiten verglichen werden, nämlich in **Vier- und Mehrfeldertafeln** (Tab. 23.3). Dieses Verfahren ist auch bei Studien, die auf Mittelwertsvergleich angelegt sind, von Interesse: In der Praxis interessiert eigentlich weniger, wie ausgeprägt die Besserung z. B. einer Depression im Gruppenmittel ist; vielmehr interessiert, wie hoch der Anteil erfolgreich behandelter Kranker ist (*responder*), d. h. der Patienten, deren Besserung einen bestimmten Schwellenwert überschreitet. So werden bei Depressionen Besserungen um 50% des Ausgangswertes der HAM-D als klinisch relevante Besserung angesehen und entsprechend als Schwellenwert verwendet. Entscheidend aber ist die Rate der Vollremissionen, z. B. bei einer Depression definiert als ein *Hamilton depression score* HAM-D < 8.

Zur Signifikanzprüfung von Häufigkeiten dient der Chi-Quadrat(χ^2)-Anpassungstest für Alternativdaten (oder ähnliche Tests). Aber auch hier sagt das Signifikanzniveau nicht unmittelbar etwas über die Effektstärke aus, da es von der Fallzahl abhängt. Bei gegebener Signifikanz lässt sich hier die Effektstärke mit verschiedenen Parametern ausdrücken. Im Folgenden meint der Begriff Risikoreduktion die Wahrscheinlichkeit der Ab- oder Zunahme eines negativen oder günstigen Ereignisses.

Tab. 23.3. Vier-Felder-Tafel

Behandlungsbedingung	Therapieerfolg (z. B. Responder-Rate)[a]	
	ja	nein
Prüfpräparat	a	b
Kontrolle	c	d

[a] Die Buchstaben *a–d* stehen für Zahlenvariablen

23.6.3 Effektstärkeparameter

Relatives Risiko

Das relative Risiko (RR) oder der relative Gewinn (*relative benefit*, RB) ergibt sich als Quotient der absoluten Risiken (AR) der verglichenen Gruppen 1 und 2:

$$AR_1 = a / (a + b);\ AR_2 = c / (c + d)$$
$$RR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$$

Die Schwäche dieses Kriteriums liegt darin, dass es nichts über die Größe der absoluten Risiken und damit nichts zur klinischen Relevanz aussagt. Ein RR von 33% kann einer Abnahme des absoluten Risikos AR von 3% auf 1%, aber auch von 60% auf 20% entsprechen. Dass sich diese beiden Möglichkeiten in ihrer klinischen Relevanz unterscheiden, liegt auf der Hand, besonders dann, wenn in beiden Fällen der therapeutische Gewinn z. B. bei 5% mit gravierenden Nebenwirkungen bezahlt wird.

Absolute Risikoreduktion

Die absolute Risikoreduktion (ARR), die absolute Risikozunahme (*absolute risk increase*, ARI) oder die absolute Nutzenzunahme (*absolute benefit*, ABI) umgeht dieses Problem. Sie ergibt sich aus:

$$ARR = [c / (c + d)] - [a / (a + b)]$$

Sie beschreibt den prozentualen Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Kontrollbedingung von der zu prüfenden Intervention zusätzlich profitieren. Da die ARR von der spontanen Häufigkeit der Ereignisse abhängt, bewirkt eine geringe spontane Häufigkeit zwangsläufig eine kleine absolute Risikominderung.

Relative Risikoreduktion

Die o.g. Abhängigkeit von der spontanen Häufigkeit wird durch Verwendung der relativen Risikoreduktion (RRR) umgangen:

$$RRR = \{[c / (c + d)] - [a / (a + b)]\} / [c / (c + d)]$$

Die relative Risikoreduktion teilt aber die Schwächen des relativen Risikos.

Odds-Ratio

Anstelle der absoluten Risiken kann man die Erfolgs-/Misserfolgsquoten miteinander in Beziehung setzen; das sich ergebende Verhältnis (Kreuzproduktquotient) ist der Odds-Ratio OR:

$$OR = (a / b) / (c / d) = (a \times d) / (b \times c)$$

Der Vorteil des OR gegenüber dem relativen Risiko liegt u. a. darin, dass der OR nicht davon abhängt, ob das Eintreten oder Ausbleiben eines Ereignisses untersucht wird. In Fall-Kontroll-Studien und in Metaanalysen ist der OR dem relativen Risiko vorzuziehen. Wie das relative Risiko, so liefert auch der OR keine Informationen über die Größe des absoluten Risikos. Der OR gibt an, um welchen Faktor häufiger ein Ereignis unter zwei verschiedenen Bedingungen auftritt.

Number needed to treat

Die absolute Risikoreduktion drückt aus, wie viele von 100 Patienten zusätzlich (!) von der geprüften Intervention profitieren. Nun stellt sich die Frage, wie viele Patienten mit der geprüften Intervention behandelt werden müssen, um **einem** zusätzlichen Patienten einen klinisch relevanten Gewinn zu bringen. Dies ist die *number needed to treat* (NNT).

Die NNT errechnet sich durch die Division von 100% (= 1) durch die absolute Risikoreduktion. So offenkundig der Vorteil dieses Parameters im Sinne der Illustration von Studienergebnissen z. B. gegenüber dem Patienten erscheint, so hat er dennoch Nachteile: Die Höhe der NNT wird von der Höhe des absoluten Risikos (AR) in der Vergleichsgruppe begrenzt. Liegt dieses bei 1%, dann kann die NNT nie unter 100 liegen, liegt es bei 10%, dann nicht unter 10, usw. Die NNT kann nur dann den Optimalwert 1 erreichen, wenn das AR in der Kontrollgruppe 100% beträgt, was kaum je eintreten wird. Aus der Abhängigkeit der NNT vom AR ergibt sich auch, dass dieselbe NNT sehr unterschiedliche klinische Relevanz haben kann. So wäre bei einer in jedem Fall tödlich endenden Krankheit selbst eine geringe Risikoreduktion (hohe NNT) sehr bedeutsam, während dieselbe NNT bei einem nur selten (z. B. 1%) eintretenden AR nicht unbedingt überzeugen würde.

Number needed to harm und *number needed to kill*

Mit dem gleichen Rechenweg findet man für unerwünschte Ereignisse die *number needed to harm* (NNH) oder – für den Fall tödlicher Ereignisse – die *number needed to kill* (NNK). Das ist die Anzahl Patienten, bei deren Behandlung **ein** Fall der betreffenden Nebenwirkung (*harm*) oder ein Todesfall in Kauf genommen wird. Die NNH bzw. NNK errechnet sich durch die Division von 100% (= 1) durch die absolute Risikozunahme (ARI).

Literatur

AWMF & ÄZQ (2001) Das Leitlinienmanual. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich (ZaeFQ) 95 Suppl. I

Begg CB, Cho MK, Eastwood S et al (1996) Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. JAMA 276: 637–639

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (1997) Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. Dtsch Ärztebl 94: A-2154–2155

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (1998) Checkliste »Methodische Qualität von Leitlinien«. Dtsch Ärztebl 95: A-2576–2578

Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S (1998) User´s guide to the medical literature. XIV: How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. JAMA 279: 545–549

Europarat (2002) Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für die optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe: Z Arztl Fortbild Qualitätssich 96 (Suppl III): 1–60

Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Kolkmann FW (2000) Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group (2001) The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 285: 1987–1991

Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. Br Med J 312: 71–72

Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WMC, Haynes RB (2000) Evidence based medicine: how to practice and teach evidence-based medicine, 2nd edn. Churchill Livingstone, London

Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al, for the Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology - a proposal for reporting. JAMA 283: 2008–2012

Thacker SB (1988) Meta-analysis. A quantitative approach to research integration. JAMA 259(11):1685–1689

24 Lebensqualitätsforschung

Anne Karow, Martin Lambert und Dieter Naber

Die Zunahme chronischer Erkrankungen und die Veränderung der Alterspyramide führte zunächst v. a. in den somatisch ausgerichteten medizinischen Disziplinen zu einer zunehmenden Skepsis gegenüber der alleinigen Aussagekraft klassischer Bewertungskriterien medizinischer Interventionen. Innerhalb der psychiatrischen Forschung wurde ein erstes Bedürfnis nach subjektiven Ergebnisparametern durch die Enthospitalisierungswelle in den USA geweckt, bei der die gemeindepsychiatrische mit der stationären Versorgung verglichen wurde.

Auch für psychische Erkrankungen ließ sich der Therapieerfolg nicht mehr ausschließlich an Kriterien wie Symptomreduktion, Verhinderung eines Rückfalls oder Rehospitalisierungsrate festmachen (Katschnig 1997). Die Untersuchung der Lebensqualität schizophrener Patienten wurde insbesondere durch die Patienten- und Angehörigenbewegung sowie die Entwicklung der atypischen Antipsychotika mit ihrem veränderten und verbesserten Nebenwirkungsprofil unterstützt (Karow u. Naber 2002).

Die Wirkungen und Nebenwirkungen von Psychopharmaka werden von Patienten sehr unterschiedlich erlebt und verarbeitet. Eine pharmakologisch bedingte Verbesserung psychopathologischer Symptome ist dabei nicht immer automatisch mit einer besseren Lebensqualität verbunden. Von besonderer Bedeutung für das subjektive Befinden sind zusätzlich die so genannten **psychischen Nebenwirkungen**, z. B. die unter antipsychotischer Therapie auftretenden dyskognitiven oder dysaffektiven Symptome.

Im Folgenden werden verschiedene Aspekte der Lebensqualität (LQ) innerhalb psychiatrischer Forschung und Versorgung dargestellt. In einem Überblick werden konzeptionelle Grundlagen, methodische Aspekte und Ergebnisse zusammengefasst und beispielhaft anhand spezifischer psychiatrischer Störungen ausgeführt. Abschließend werden die wissenschaftlichen und klinischen Konsequenzen diskutiert.

24.1 Das Konstrukt Lebensqualität

Die Definition für den im Kontext der medizinischen Behandlung und Evaluierung verwendeten **Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** lautet international übereinstimmend:

> »die vom Patienten berichtete Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit in körperlicher, mentaler und sozialer Hinsicht«.

Dabei handelt es sich um ein multidimensionales psychologisches Konstrukt, zu dessen Erfassung die unterschiedlichen Dimensionen standardisiert gemessen werden und dessen Ergebnis durch das subjektive Erleben des Patienten wesentlich bestimmt wird. Entscheidend ist hierbei nicht nur das Verständnis von Lebensqualität als Ziel ärztlichen Handelns, sondern der Versuch, Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit von Patienten aus eigener Sicht messbar zu machen (Bullinger 2002). Bei dem LQ-Konzept handelt es sich nicht um eine absolute Größe, sondern um ein dynamisches Konstrukt, das letztlich durch Wechselwirkungen zwischen dem Individuum und seiner Umgebung bestimmt wird und immer auch in Bezugnahme auf die individuelle Lebenssituation beurteilt werden muss. So beschrieb Calman (1984) Lebensqualität als

> »*the gap between a person's expectations and achievements*«.

Zusätzlich zur subjektiven Einschätzung der Lebensqualität werden Fremdbeurteilungen der Lebensqualität, aber auch andere Größen wie Lebensumstände oder Psychopathologie hinzugezogen, um die subjektive Lebensqualität in ihren Kontext zu stellen.

Tab. 24.1. Beispiele für in deutscher Version vorliegende Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Messinstrument	Autor	Jahr	Dimensionen	Items	Dauer (min)	Form
Fragebogen Alltagsleben	Bullinger et al.	1993	6	20	15	Selbstbeurteilung
Münchner Lebensqualitäts-Dimensionenliste (MLDL)	Heinisch et al.	1991	4 + 1	20	15	Selbstbeurteilung
Subjective well-being under neuroleptic treatment (SWN)	Naber	1995	5	20	15	Selbstbeurteilung
Berliner Lebensqualitätsprofil (BeLP)	Kaiser et al.	1999	–	66	30	Selbstbeurteilung
Short form 36 (SF-36)	Bullinger (dt. Fassung)	1995	8	36	15	Selbstbeurteilung
Modulares System zur Messung der LQ (MSLQ)	Pukrop et al.	1999	6	49	25	Selbstbeurteilung
Quality of life in schizoprenia (QliS)	Meyer u. Franz	2002	12	24	–	Selbstbeurteilung

LQ Lebensqualität

Die Messung der Lebensqualität (Tab. 24.1) sollte sich weder auf momentane Stimmungen noch auf das ganze Leben beziehen. Daher erscheint der Einbezug einer Zeitachse wichtig, wobei der übliche Bezugsrahmen bei vier Wochen liegt. Um krankheitsübergreifende Aspekte der Lebensqualität zu erfassen, werden **generische LQ-Instrumente** verwendet. Der Vorteil solcher unspezifischer Instrumente liegt in der Vergleichbarkeit verschiedener Patientengruppen (z. B. somatische vs. psychiatrische Erkrankungen) und der ökonomischen Untersuchung von LQ-Parametern. Diese Instrumente sind jedoch häufig nicht sensitiv genug, um bestimmte diagnosespezifische Bereiche oder Therapieeffekte abzubilden.

Spezifische LQ-Instrumente beziehen sich auf bestimmte Populationen, Krankheiten oder Funktionen. Hier stellt die Entwicklung der schizophreniespezifischen LQ-Skala QliS (*quality of life in schizophrenia*) einen neueren Beitrag zur inhaltsvaliden Erfassung der subjektiven Lebensqualität schizophrener Menschen dar (Meyer u. Franz 2002). Die subjektive Beurteilung (Selbstbeurteilung) des Patienten ist für die Messung der Lebensqualität unverzichtbar; zusätzlich kann eine Fremdbeurteilung der Lebensqualität durch professionelle Helfer oder Personen aus der engeren Umgebung des Patienten und das Einbeziehen der Lebensumstände nützlich sein, um die Einschätzung verschiedener Funktionsbereiche zu erweitern und der Dynamik des Konstrukts Lebensqualität gerecht zu werden (Katschnig 1997).

24.2 Lebensqualität schizophrener Patienten

24.2.1 Subjektive Bewertung

Die subjektive Lebensqualität schizophrener Patienten liegt im Allgemeinen niedriger als die der Normalbevölkerung und höher als bei anderen psychiatrischen Stichproben, wie z. B. depressiven Patienten. Zusätzlich bewerten chronisch schizophrene Patienten, und hier insbesondere langzeithospitalisierte Patienten, ihre subjektive Lebensqualität häufig erstaunlich hoch. Diese Patienten benennen jedoch vergleichsweise wenige Quellen, aus denen sie ihre Lebensfreude schöpfen und verfügen über weniger Vergleichsmöglichkeiten (Franz et al. 2000). Ambulant behandelte Patienten berichten über eine bessere Lebensqualität als stationär behandelte, was sich einerseits durch Unterschiede der Krankheitsschwere erklären lässt, aber auch auf die Bedeutung von Milieu, Wiedereingliederung und Rehabilitation hinweist (Naber et al. 2005).

Die Mehrheit der Untersuchungen zeigte, dass der Schweregrad der schizophrenen Erkrankung und die subjektive Lebensqualität negativ miteinander korreliert sind, d. h., je ausgeprägter die schizophrene Symptomatik, desto schlechter die Lebensqualität. Nach bisherigen Erkenntnissen werden depressive Symptome und Ängste, und in etwas geringerem Maß auch negative Symptome, vom Patienten als beeinträchtigender wahrgenommen als positive Symptome wie Wahn oder Halluzinationen (Huppert et al. 2001; Huppert u. Smith 2001; Karow et al. 2005). So fanden sich zwischen produktiv psychotischer Symptomatik und selbstbewerteter Lebensqualität bislang weder während der akut psychotischen Phase noch bei weitgehender Stabilisierung relevante Zusammenhänge.

Von verschiedenen Autoren wurde dieses Ergebnis als Zeichen gewertet, dass von einer Eigenständigkeit des LQ-Konstrukts auszugehen ist. Andere Autoren nehmen diese Ergebnisse immer wieder zum Anlass, an der Reliabilität der subjektiven Bewertung der Lebensqualität durch schizophrene Patienten zu zweifeln. Unter Berücksichtigung anderer Einflüsse, z. B. Chronizität oder Hospitalisierung, auf die Bewertung der Lebensqualität weisen diese kontroversen Interpretationen jedoch am ehesten auf ein hohes Maß an Individualität und daraus resultierende methodische Probleme bei der differenziellen Analyse der Wechselwirkungen zwischen schizophrener Symptomatik und Lebensqualität hin.

24.2.2 Erfassung der Lebensqualität unter antipsychotischer Therapie

Die ersten systematischen Untersuchungen subjektiver Antipsychotikawirkungen Anfang der 1980-er Jahre zeigten mit großer Übereinstimmung, dass eine initiale Dysphorie nach der Einnahme von konventionellen Antipsychotika sowohl mit einer schlechten Wirkung als auch mit schlechter Compliance korreliert (Van Putten 1974). Aus diesen Ergebnissen und der klinischen Erfahrung mit Clozapin entstanden die ersten Untersuchungen, die Lebensqualität als zusätzliche Variable bei Medikamentenstudien berücksichtigten.

Die bisherigen Ergebnisse der LQ-Forschung zum Vergleich verschiedener Antipsychotika lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Subjektive Befindlichkeit und Lebensqualität der Patienten nehmen sowohl unter der Behandlung mit atypischen als auch mit typischen Antipsychotika zu.
- Verschiedene Studien zeigten jedoch, dass die Lebensqualität unter der Behandlung mit atypischen Antipsychotika im Verlauf besser ist als unter typischen Antipsychotika (Karow u. Naber 2002).
- In einer neueren Studie waren diese Unterschiede zwischen atypischen und typischen Antipsychotika nur auf der subjektiven Patientenebene statistisch signifikant abzubilden, während durch die Fremdbeurteilung keine Unterschiede der Lebensqualität festgestellt wurden (Karow u. Naber 2002; Voruganti et al. 2000; Jones et al. 2006).

Lebensqualität wird somit als ergänzendes Differenzierungskriterium für die Beurteilung der Güte eines Antipsychotikums herangezogen. Es konnten jedoch mit den gängigen Messverfahren bislang kaum signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen atypischen Antipsychotika nachgewiesen werden (Karow et al. 2006). Auch wurde in der überwiegenden Mehrzahl älterer Studien Haloperidol als einziges Vergleichsmedikament gewählt, wenn auch in den meisten Fällen in mittlerer Dosierung (8–12 mg/d). Zusätzlich wurde auch in neueren Studien zum Vergleich von typischen und atypischen Antipsychotika die Lebensqualität mit der *Heinrichs Quality of Life Scale* (QLS) erhoben (Heinrichs et al. 1984). Es handelt sich dabei um ein Fremdbeurteilungsinstrument, welches zur Beurteilung schizophrener Defizitsymptomatik in verschiedenen Alltagsfunktionsbereichen aus Expertensicht entwickelt wurde und daher für die LQ-Messung nach der o. g. Definition nicht geeignet erscheint.

Hinsichtlich **antipsychotischer Nebenwirkungen** gehen in der Akutphase v. a. extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS), besonders Akathisie oder Parkinsonoid, mit Verschlechterungen der subjektiven Befindlichkeit einher (Degenhardt u. Hall 2002). Weitere Nebenwirkungen, die insbesondere in der Remissionsphase vom Patienten als subjektiv beeinträchtigend wahrgenommen werden, sind Gewichtszunahme, Sedierung und sexuelle Dysfunktionen (Naber et al. 2000).

Neben physischen Nebenwirkungen können durch Antipsychotika auch **psychische Nebenwirkungen** verursacht werden. Diese stehen scheinbar in keinem direkten Zusammenhang zu somatischen unerwünschten Wirkungen oder zur Symptomatologie, können aber schon bei niedrigen Dosierungen auftreten und mit massiven Beeinträchtigungen der subjektiven Befindlichkeit einhergehen. Viele schizophrene Patienten berichten über dysaffektive und dyskognitive Symptome wie Einschränkungen der Emotionalität, Willensstärke, Spontanität und Lebensfreude. Im Hinblick auf die Langzeittherapie scheinen dysaffektive und dyskognitive Symptome für Compliance und Lebensqualität des Patienten von außerordentlicher Bedeutung zu sein, auch wenn hier weitere systematische Untersuchungen wünschenswert sind.

24.3 Lebensqualität und depressive Störungen

24.3.1 Subjektive Bewertung

Depressive Symptome treten sowohl isoliert als auch bei einer Vielzahl psychischer Störungen und zusätzlich bei einer großen Anzahl somatischer Erkrankungen auf. Eine hohe Komorbidität wird insbesondere bei Abhängigkeitserkrankungen und Angsterkrankungen beobachtet. Diese Voraussetzungen werfen Fragen nach Kausalität und Wechselwirkungen mit der Lebensqualität der Patienten auf und sind insbesondere hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen somatischen Erkrankungen und Depression noch wenig erforscht (Katschnig et al. 1997). In der neueren Literatur wird zudem die Überlappung beider Konstrukte immer wieder kritisch diskutiert (Pukrop 2006). So besteht die Möglichkeit, dass Selbstbeurteilungsverfahren aufgrund der starken Auswirkungen einer depressiven Symptomatik auf die Lebensqualität vorwiegend den affektiven Status abbilden, d. h. den Grad der Depressivität. Dennoch ist die alleinige Erfassung der depressiven Symptomatik zur Beurteilung eines Therapieerfolgs bei depressiven Störungen möglicherweise zu einseitig, und eine zusätzliche Erfassung verschiedener Lebensbereiche, wie z. B. sozialer Funktionsfähigkeit und emotionaler Rollenfunktion, kann therapeutisch wichtige zusätzliche Informationen beinhalten (Kennedy et al. 2001).

Nach dem bisherigen Forschungsstand besteht häufig eine Differenz zwischen der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität und den objektiven Lebensbedingungen depressiver Patienten. Sicher ist, dass Depression einhergeht mit sozialer Dysfunktion. So wird berichtet, dass depressive Patienten deutlichere Einschränkungen in ihrer sozialen Rollenfunktion aufwiesen und ihre Befindlichkeit und subjektive Gesundheit insgesamt schlechter beurteilten als andere chronisch Erkrankte. Der Grad der Einschränkung scheint nach einer Vielzahl von Studien dabei weniger von der Schwere der depressiven Erkrankung abzuhängen als von der Dauer der Erkrankung. Diese Einschränkungen hielten über das Abklingen der depressiven Symptomatik hinaus an (Katschnig et al. 1997).

24.3.2 Erfassung der Lebensqualität unter antidepressiver Therapie

Untersuchungen konnten zeigen, dass eine erfolgreiche antidepressive Behandlung – d. h. eine Symptomreduktion von mindestens 50% – mit einer deutlich verbesserten Lebensqualität in allen Bereichen einhergeht. Auch unter der Behandlung mit Antidepressiva wirken sich medikamentöse Nebenwirkungen auf die Compliance und im weiteren Verlauf auf verschiedene Bereiche der Lebensqualität aus. So wurde aus einer großen französischen Studie berichtet, dass Patienten unter der Behandlung mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva eine bessere Compliance aufwiesen und im Verlauf über eine bessere soziale Funktionsfähigkeit und subjektive Gesundheit berichteten. Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit konnten dagegen nicht nachgewiesen werden.

Auch in anderen Vergleichsstudien fanden sich Hinweise, dass LQ-Skalen zu einer Differenzierung antide-

pressiver Therapien beitragen können. So zeigte sich zumindest in zwei Studien, dass noradrenerge Effekte von Venlafaxin und Reboxetin mit einer vergleichsweise besseren sozialen Funktionsfähigkeit und sozialen Rollenintegration verbunden waren. Hier kann die Erfassung der Lebensqualität künftig eine interessante Erweiterung der Outcome-Kriterien darstellen (Kennedy et al. 2001).

24.4 Lebensqualität bei Suchterkrankungen

Ebenso wie andere chronische Erkrankungen haben Alkohol- und Drogenabhängigkeit einen großen Einfluss auf die Lebensumstände. Dennoch beginnt die Forschung erst seit wenigen Jahren mit der systematischen Erfassung der Lebensqualität bei Suchtstörungen. Ein Grund für die bisherige Zurückhaltung könnte die in der Suchtforschung seit langem übliche Erfassung verschiedener sozialer Indikatoren in der Therapieevaluation sein, wie Familien-, Arbeits- und Wohnsituation, psychischer und physischer Gesundheitszustand oder Ausmaß der Delinquenz. Die Aufgabe des Drogenkonsums dient somit traditionell nicht als alleiniger Parameter für eine erfolgreiche Suchtbehandlung (Vertheim et al. 2000).

Wie wirken sich Abhängigkeit und Behandlung von Abhängigkeit auf die Lebensqualität aus? Es konnte gezeigt werden, dass **opiatabhängige Patienten** bei Eintritt in Methadonsubstitution eine mit depressiven Patienten vergleichbar schlechte Lebensqualität aufwiesen, bei zusätzlich subjektiv deutlich schlechterer körperlicher Gesundheit. In weiteren Untersuchungen wurde gezeigt, dass sich die Lebensqualität unter Methadonsubstitution verbessert und insbesondere Patienten in erfolgreicher Methadonsubstitution (d. h. ohne oder mit nur geringem Beikonsum illegaler Substanzen) über eine verbesserte Lebensqualität in allen Lebensbereichen berichten. In einer Schweizer Studie zum Vergleich der Behandlung von Opiatabhängigen mit Methadon oder Heroin gab es zusätzlich Hinweise auf eine Überlegenheit der Heroinbehandlung hinsichtlich einer Steigerung der Lebensqualität (Perneger et al. 1998).

Ähnliche Ergebnisse zeigten Untersuchungen zur Lebensqualität **Alkoholabhängiger**. Auch hier wird die subjektive Gesundheit von Patienten mit der Diagnose einer Alkoholabhängigkeit deutlich schlechter bewertet als die der Allgemeinbevölkerung. Zusätzlich schätzten Alkoholabhängige ihre psychische Problematik schwer wiegender ein als die durch den Alkoholkonsum resultierenden körperlichen Krankheitszeichen (Daeppen et al. 1998). Grundsätzlich sind bei allen wissenschaftlichen Untersuchungen zur Lebensqualität bei Suchtstörungen der hohe Grad an komorbiden psychischen Störungen – insbesondere der Einfluss von Angst und Depression, aber auch von Persönlichkeitsstörungen und damit verbundenen interpersonellen Konflikten auf die Lebensqualität – zu berücksichtigen.

24.5 Wissenschaftliche und klinische Konsequenzen

Wie die aufgeführten Ergebnisse zeigen, ist die Lebensqualität eine sinnvolle Ergänzung zur klassischen Psychopathologie bei der differenziellen Analyse unterschiedlicher psychopharmakologischer und anderer therapeutischer Interventionen. Dennoch sind bei Untersuchungen über den Einfluss unterschiedlicher Psychopharmaka signifikante Unterschiede ohne die genauere Beschreibung von Effektgrößen und die Berücksichtigung multivarianter Kontexte zurückhaltend zu beurteilen. Zusätzlich handelt es sich bei vielen Studien um klinische Untersuchungen, die Langzeiteffekte wenig oder gar nicht berücksichtigen. So sind Aussagen über die Differenzialindikation atypischer Antipsychotika unter Bezugnahme auf die Lebensqualität nach bisherigem Forschungsstand kaum möglich. Ebenso ist bisher nicht ausreichend bekannt,

- wie die verschiedenen Aspekte der Lebensqualität gewichtet werden müssen,
- welche Bedeutung die einzelnen Dimensionen der Lebensqualität für den Krankheitsverlauf haben und
- wie die Ergebnisse in Therapiekonzepten umgesetzt werden können.

Heute weiß man, dass Psychopharmaka in einer hohen individuellen Variabilität in eine Reihe von subjektiven Prozessen eingreifen. So können Antipsychotika selbst negative Erlebnisqualitäten verursachen. Daraus folgt, dass die individuelle Befindlichkeit von großer Relevanz für eine Vielzahl von klinischen Variablen ist. Dazu gehören – ebenso wie die Wirksamkeit eines Psychopharmakons – die Compliance und Lebensqualität. Auch können bereits diskrete Nebenwirkungen mit Einschränkungen in der subjektiven Befindlichkeit oder Lebensqualität verbunden sein.

LQ-Instrumente sollten dennoch keinesfalls unreflektiert eingesetzt werden. Eine Erfassung diskreter Unterschiede zwischen verschiedenen Interventionen bedarf auch entsprechend sensitiver Instrumente. Es handelt sich daher bei LQ-Skalen derzeit um eher nicht im Einzelfall einsetzbare psychodiagnostische Instrumente (wie z. B. Psychopathologieskalen), sondern um Evaluationsinstrumente für die Gesundheitsforschung. So kann die LQ-Forschung durch Analyse von medizinischen Interventionen Anhaltspunkte für gesundheitspolitische Entscheidungen über Versorgungsangebote liefern.

Literatur

Bullinger M (1995) German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med 41: 1359–1366

Bullinger M (2002) Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. Restor Neurol Neurosci 20: 93–101

Bullinger M, Kirchberger I, Steinbüchel N (1993) Der Fragebogen Alltagsleben – ein Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Z Med Psychol 3: 121–131

Calman KC (1984) Quality of life in cancer patients – a hypothesis. J Med Ethics 10: 124–127

Daeppen JB, Krieg MA, Burnand B, Yersin B (1998) MOS-SF-36 in evaluating health-related quality of life in alcohol-dependent patients. Am J Drug Alcohol Abuse 24: 685–694

Degenhardt L, Hall W (2002) Cannabis and psychosis. Curr Psychiatry Rep 4: 191–196

Franz M, Meyer T, Reber T, Gallhofer B (2000) The importance of social comparisons for high levels of subjective quality of life in chronic schizophrenic patients. Qual Life Res 9: 481–489

Heinisch M, Ludwig M, Bullinger M et al (1991) Psychometrische Testung der »Münchner Lebensqualitäts-Dimensionen-Liste (MLDL)«. In: Bullinger M, Ludwig M, Steinbüchel N von (Hrsg) Lebensqualität bei kardiovaskulären Erkrankungen. Hogrefe, Göttingen, S 73–91

Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WTJ (1984) The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. Schizophr Bull 10: 388–398

Huppert JD, Smith TE (2001) Longitudinal analysis of subjective quality of life in schizophrenia: anxiety as the best symptom predictor. J Nerv Ment Dis 189(10): 669–75; 189: 669–675

Huppert JD, Weiss KA, Lim R, Pratt S, Smith TE (2001) Quality of life in schizophrenia: contributions of anxiety and depression. Schizophr Res 51(2–3): 171–80; 51:171–180

Jones PB, Barnes TR, Davies L et al (2006) Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 63: 1079–1087

Kaiser W, Isermann M, Hoffmann K, Huxley P, Priebe S (1999) Short assessment of subjective quality of life. Application and results of a short form of the Berliner Lebensqualitatprofil (BELP-KF). Fortschr Neurol Psychiatr 67: 413–425

Karow A, Naber D (2002) Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment. Psychopharmacology 162: 3–10

Karow A, Moritz S, Lambert M, Schoder S, Krausz M (2005) PANSS syndromes and quality of life in schizophrenia. Psychopathology 38: 320–326

Karow A, Schnedler D, Naber D (2006) What would the patient choose? Subjective comparison of atypical and typical neuroleptics. Pharmacopsychiatry 39: 47–51

Katschnig H (1997) How useful is the concept of quality of life in psychiatry. In: Katschnig H, Freeman H, Sartorius N (eds) Quality of life in mental disorders, 1st edn. Wiley, Chicester, pp 3–17

Katschnig H, Angermeyer MC, Katschnig H, Freeman H, Sartorius N (1997) Quality of life in depression. In: Katschnig H, Freeman H, Sartorius N (eds) Quality of life in mental disorders, 1st edn. Wiley, Chicester, pp 3–17

Kennedy SH, Eisfeld BS, Cooke RG (2001) Quality of life: an important dimension in assessing the treatment of depression? J Psychiatry Neurosci 26(Suppl): S23–S28

Meyer T, Franz M (2002) QLiS – a new schizophrenic-specific quality of life scale. Eur Psychiatry 17(Suppl 1): 184

Naber D (1995) A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. Int Clin Psychopharmacol 10(Suppl 3): 133–138

Naber D, Lambert M, Krausz M (2000) Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten, 1. Aufl. UNI-MED, Bremen

Naber D, Karow A, Lambert M (2005) Subjective well-being under the neuroleptic treatment and its relevance for compliance. Acta Psychiatr Scand Suppl: 29–34

Perneger TV, Giner F, del Rio M, Mino A (1998) Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. Br Med J 317: 13–18

Pukrop R (2006) For and against: is quality of life a meaningful indicator of outcome? Against. Psychiatr Praxis 33: 314–316

Pukrop R, Moller HJ, Sass H et al (1999) Quality of life. Construct validation and the development of a modular system. Nervenarzt 70: 41–53

VanPutten T (1974) Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? Arch Gen Psychiatry 31: 67–72

Verthein U, Socias CO, Cerda MXM (2000) Quality of life and mental disturbances in opiate addicts. In: Socias CO, Cerda MXM (eds) The 9th annual conference on drug use and drug policy. Universitat de les Illes Balears, Palma, pp 181–195

Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A (2000) Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. Schizophr Res 43(2–3): 135–145

25 Psychopharmakoökonomie

Aloys Prinz

Die finanziellen Ressourcen, die dem Gesundheitswesen zur Verfügung stehen, sind und werden immer begrenzt sein. Diese Begrenzung zwingt dazu, auch bei medizinischen Entscheidungen ökonomische Überlegungen zur Unterstützung eines rationalen und rationellen Mitteleinsatzes im Gesundheitswesen einzubeziehen. Gesundheitsökonomische Evaluation ist nur interdisziplinär denkbar: Auf der medizinischen Seite muss die generelle klinische (*efficacy*) und praktische Wirksamkeit (*effectiveness*) von medizinischen Behandlungen erforscht werden; dann erst kann die Effizienz der Behandlung (*efficiency*, definiert als maximaler Nettonutzen bei gegebenem Ressourceneinsatz oder minimaler Ressourceneinsatz bei gegebenem Nettonutzen) bestimmt werden (*Health Council of the Netherlands* 2001).

25.1 Methoden und Validität pharmakoökonomischer Untersuchungen

25.1.1 Gesundheitsökonomische Evaluationsmethoden

Je nachdem, welche Kosten- und Ergebniskomponenten in einer gesundheitsökonomischen Evaluation berücksichtigt werden, können vier Methoden angewandt werden (Greiner 1999):

1. Kostenanalysen in Form von Kostenvergleichs- und Krankheitskostenstudien (*cost analysis*, CA),
2. Kosten-Wirksamkeits-Analysen (*cost-effectiveness analysis*, CEA),
3. Kosten-Nutzwert-Analysen (*cost-utility analysis*, CUA),
4. Kosten-Nutzen-Analysen (*cost-benefit analysis*, CBA).

Diese Methoden unterscheiden sich hauptsächlich dadurch, welche Kosten (*costs*) und Ergebnisse (*outcomes*) von Therapien einbezogen werden. Bei den Kosten wird unterschieden zwischen

- **direkten Kosten** (Behandlungs- und Krankheitsfolgekosten),
- **indirekten Kosten** (volkswirtschaftliche Kosten wie z. B. Produktionsausfälle wegen Arbeitsunfähigkeit) und
- **nicht fassbaren Kosten** (Kosten der Lebensqualität, die nur schwer quantifizierbar sind).

Während in die CA nur Kosten und Kostenreduktionen eingehen, unterscheiden sich die übrigen Verfahren darin, welche Erträge sie berücksichtigen. CA-Studien sind demnach nützlich, wenn die zu vergleichenden Verfahren gleiche Wirksamkeit aufweisen. Bei der CEA wird der Ertrag anhand von klinischen Parametern und deren Veränderungen gemessen und die Effizienz einer Behandlungsmethode als das Verhältnis von Kosten und Wirksamkeit bestimmt. Demgegenüber wird bei der CUA der Ertrag als Nutzwert definiert und v. a. über **krankheitsbereinigte Lebensjahre** (*quality-adjusted life years*, QALY) gemessen. Sollen Kosten und Ertrag in Geldeinheiten ausgedrückt werden, muss eine CBA durchgeführt werden. Dies erweist sich oft als sehr schwierig; daher gibt es nur eine vergleichsweise geringe Zahl von Studien dieser Art.

25.1.2 Designs und Bewertung von Studien

Darüber hinaus ist von Bedeutung, welches Studiendesign verwendet wird. Die gängigsten Designs sind in der nachstehenden Übersicht zusammengestellt (Hamann et al. 2003).

Studiendesigns in der Pharmakoökonomie

- **Retrospektive Behandlungsstudien**
  Hier werden im Nachhinein Patientengruppen, die unterschiedlich behandelt wurden, hinsichtlich der dafür aufgewandten Kosten und der erzielten Outcomes miteinander verglichen.
- **Vorher-Nachher-Studien (Spiegelbildstudien)**
  Die *cost effectiveness* wird vor und nach Beginn der Medikation eines Patienten mit der zu untersuchenden Substanz bestimmt; d. h. ein Medikamentenwechsel wird durchgeführt. Dabei kann aber regelmäßig nicht gesagt werden, welche Effekte auf den Medikamentenwechsel zurückzuführen sind.
- **Prospektive klinische Studien**
  Die Patienten werden dabei prospektiv (zufällig oder nichtzufällig) auf verschiedene Behandlungen verteilt und begleitet.
- **Modellbasierte Studien**
  Die erforderlichen Daten werden aus systematischen Analysen publizierter Studien gewonnen. Mittels eines strukturierten Modells werden CEAs oder CUAs berechnet und durch Sensitivitätsanalysen abgesichert.

Für die Bewertung von Studien spielt deren interne und externe Validität eine zentrale Rolle. **Interne Validität** liegt vor, wenn die Behandlungseffekte, -kosten und -ergebnisse tatsächlich den medizinischen Interventionen zugeschrieben werden können. Hinsichtlich der Wirksamkeit von Psychopharmaka ist darauf hinzuweisen, dass es eine Verzerrung zugunsten derjenigen Psychopharmaka gibt, deren Hersteller die jeweilige Studie finanzieren (Heres

et al. 2006). **Externe Validität** bedeutet, dass die Ergebnisse der Studie verallgemeinerbar sind. Dies kann nicht generell angenommen werden, da sich bereits die Kosten pro Leistung, welche die medizinische Behandlung verursacht, sehr stark innerhalb Europas unterscheiden (Barbieri et al. 2005). Zudem bestehen Zielkonflikte zwischen beiden Formen der Validität (Hamann et al. 2003).

Bei **Evaluationsstudien** ist stets darauf zu achten, aus wessen Perspektive die Studie angefertigt wurde, da dadurch die erfassten Kosten und Ergebnisse festgelegt werden. Daher sind Studien oft nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar.

Zwar gibt es Vorschläge zur Standardisierung der Studien, aber bisher werden diese weder in Deutschland noch weltweit durchgängig angewandt.

25.2 Pharmakoökonomie der Behandlung von Schizophrenie

Schizophrenie ist infolge von langen stationären Krankenhausaufenthalten und deren Folgekosten eine der teuersten psychischen Erkrankungen (◘ Tab. 25.1). Zu den indirekten Kosten der Schizophrenie trägt u. a. die erhöhte Mortalität bei; weitere indirekte Kosten ergeben sich aus Produktivitätsverlusten, Erwerbsunfähigkeit sowie Gewalttätigkeit (Personenschäden, Justizkosten etc.) (Rössler et al. 2005).

Von großer Bedeutung für ökonomische Studien in diesem Bereich ist, dass die Behandlungskosten von einem bis zu zwei Dritteln aus Krankenhauskosten bestehen (Deutschland: 38%, Salize u. Rössler 1996) und eine hohe Rückfallquote existiert, die zu zwei Dritteln dem Verlust an Medikamentenwirksamkeit und zu einem Drittel der Non-Compliance bzw. Non-Concordance zugeschrieben wird (Knapp et al. 2004).

Behandlung mit Antipsychotika

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zur Kosteneffektivität der Behandlung von Schizophrenie mit Antipsychotika können wie folgt zusammengefasst werden (◘ Übersicht).

Kosteneffektivität der Schizophreniebehandlung mit Antipsychotika

1. **Atypische Antipsychotika** können allgemein entweder als **die dominante Behandlungsoption** angesehen werden – d. h., sie weisen geringere Behandlungskosten auf, insbesondere wegen einer geringeren Zahl von Krankenhausaufenthalten, und bessere Outcome-Werte als herkömmliche Antipsychotika –, oder aber sie bieten zumindest bessere Outcome-Werte.
2. Einschränkend zu (1) muss allerdings angemerkt werden, dass wegen **Unsicherheiten hinsichtlich Wirksamkeitsunterschieden und der Auswirkungen auf den Outcome** (QALYs) dieses Urteil nicht über jeden Zweifel erhaben ist. In einer neueren australischen Studie etwa waren konventionelle Antipsychotika bei einem QALY-Schwellenwert von 50.000 AUS$ kosteneffizient aus Sicht des Gesundheitswesens als Ganzem (Magnus et al. 2005).
3. Auch für europäische Länder scheint **nicht genügend empirische Evidenz für die Überlegenheit atypischer gegenüber konventionellen Antipsychotika** vorzuliegen (Hamann et al. 2003); dies liegt in erster Linie daran, dass es einen gravierenden Mangel von validen und reliablen Kostenwirksamkeitsstudien außerhalb der USA gibt. Immerhin scheint es zumindest gerechtfertigt zu sein, den Einsatz atypischer Antipsychotika bei Patienten, bei denen eine Therapie mit konventionellen Antipsychotika nicht anschlägt, auch aus ökonomischen Gründen zu empfehlen (Bagnall et al. 2003).

Der **Vergleich der atypischen Antipsychotika untereinander** hinsichtlich ihrer Kostenwirksamkeit erweist sich als

◘ **Tab. 25.1.** Durch psychische Erkrankungen verursachte Kosten in Deutschland in den Jahren 2002 und 2004[a]

Erkrankung	Kosten in % der gesamten direkten Krankheitskosten	Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre	Verlorene Lebensjahre
Schizophrenie	1,2 (1,2)	79.000 (90.000)	283.000
Depression	1,8 (1,9)	136.000 (147.000)	431.000
Demenzerkrankungen	2,5 (2,7)	4.000 (4.000)	28.000
Zum Vergleich:			
Diabetes mellitus	2,3 (2,3)	(36.000)	267.000
Hypertonie	3,6 (3,6)	35.000 (30.000)	235.000

[a] Quelle: Statistisches Bundesamt (2004, 2006); Angaben für 2004 in Klammern

außerordentlich schwierig; die Hauptgründe sind Unsicherheiten hinsichtlich der internen und externen Validität (Heres et al. 2006; Barbui et al. 2005).

Clozapin könnte bei behandlungsresistenter Schizophrenie eine Rolle spielen. In einer neueren Vergleichsstudie behandlungsresistenter Schizophrenie erwies sich Clozapin gegenüber der Elektrokrampftherapie und konventionellen Antipsychotika als überlegen (Greenhalgh et al. 2005).

Nach der Studie von Bagnall et al. (2003) spricht einiges dafür, dass Clozapin, Risperidon, Ziprasidon, Amisulprid und Sertindol bezüglich der Kostenwirksamkeit Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin und Zotepin überlegen sind.

Künftige Beschäftigungschancen

Einen viel versprechenden Weg in der ökonomischen Analyse der Schizophreniebehandlung beschritten Ganguly und Mitarbeiter (2003), indem sie die künftigen Beschäftigungschancen von Patienten mit Schizophrenie in die CEA einbezogen: Im Vergleich zu einer Behandlung mit **Haloperidol** war die Rate derjenigen Patienten, die einer Beschäftigung nachgingen, bei einer Behandlung mit **Risperidon** um 8% höher. Trotz höherer Kosten der Behandlung mit Risperidon war dieses Medikament kosteneffektiver als Haloperidol. In eine ähnliche Richtung zeigen Ergebnisse einer prospektiven naturalistischen Studie mit langer Follow-up-Periode, in der atypische und konventionelle Antipsychotika hinsichtlich der Arbeitseinkommen schizophrener Patienten geschätzt wurden (Salkever et al. 2006).

Non-Compliance

Non-Compliance ist bei Schizophrenie ebenfalls ein wichtiger Kostenfaktor. Vor diesem Hintergrund wurde in Deutschland die Kosteneffektivität (aus Sicht der Sozialversicherungen) einer **lang wirksamen Risperidoninjektion** mit einem Zeithorizont von fünf Jahren untersucht, wobei einerseits die direkten Behandlungskosten und andererseits als Outcome die Zahl und Dauer psychotischer Episoden, kumulative Symptom-Scores, Kosten und QALYs in die Bewertung einbezogen wurden. Eine lang wirksame Risperidoninjektion erwies sich als überlegene Behandlungsstrategie gegenüber einem Haloperidoldepot und oraler Olanzapingabe (Laux et al. 2005). Die externe Validität dieses und vergleichbarer Ergebnisse wurde von Haycox (2005) mit einem Simulationsmodell bestätigt.

Psychosoziale Therapieformen

Im Vergleich zu den pharmakoökonomischen Studien ist die Zahl derjenigen Studien, die andere (psychosoziale) Therapieformen in der Behandlung der Schizophrenie gesundheitsökonomisch evaluieren, sehr gering. Bei Schizophrenie spricht einiges dafür, dass psychosoziale Therapieformen in erster Linie komplementär zur Pharmakotherapie einzusetzen sind (Lenroot et al. 2003). Kosteneffektivität scheint für **Compliance-Therapie** und für **Familientherapie** gegeben zu sein (Knapp 2000).

Box

Es gibt ein gewisses Maß an Evidenz für die ökonomische **Überlegenheit der atypischen Antipsychotika**, die jedoch nicht über jeden Zweifel erhaben ist. Die Rangordnung innerhalb der Gruppe dieser Antipsychotika ist außerordentlich schwer zu bestimmen und kann nicht als gesichert gelten. Auch die Kosteneffektivität psychosozialer Interventionen scheint – mit Ausnahme der Compliance-Therapie – bei weitem nicht hinreichend untersucht zu sein, um dazu eine Aussage machen zu können.
Es besteht großer weiterer Forschungsbedarf, um sowohl die interne und – v. a. aus europäischer Sicht – auch die externe Validität der Ergebnisse abzusichern. Die überwiegend vorzufindende Beschränkung auf Studiendauern von einem Jahr kann darüber hinaus dazu beitragen, die Rückfallkosten sowie die Kosten der Non-Compliance zu unterschätzen. Des Weiteren ist eine Berücksichtigung der indirekten Kosten der Krankheit dringend erforderlich. Zudem sollte in künftigen Studien in naturalistischen Settings die integrative Behandlung der Schizophrenie eine weitaus größere Rolle spielen als bisher.

25.3 Pharmakoökonomie der Behandlung von Depression und bipolarer Störung

25.3.1 Depression

In Deutschland litten 39,3% der Personen mit Depressionen in den letzten zwölf Monaten ausschließlich an unipolarer Depression, die übrigen hatten mindestens eine weitere Krankheitsdiagnose. Die Lebenszeitprävalenz in einer Studie betrug bei unipolaren Depressionen für Frauen 23,1%, für Männer 11,1%, die Einjahresprävalenz insgesamt 10,7% (Jacobi et al. 2004).

Depressive Erkrankungen verursachen absolut und in Relation zu anderen Erkrankungen hohe indirekte Kosten, denen gegenüber die direkten Behandlungskosten relativ niedrig erscheinen (Tab. 25.1).

Bei der Behandlung v. a. von unipolaren depressiven Erkrankungen stehen mehrere etablierte **Behandlungsstrategien** zur Verfügung:
- Pharmakomonotherapien,
- psychotherapeutische Monotherapien,
- Pharmakokombinationstherapien,
- pharmako-psychotherapeutische Kombinationstherapien sowie
- die Elektrokrampftherapie (EKT, ► Kap. 37).

Dazu kommen noch Experimentaltherapien wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS, ▶ Kap. 37) und die Vagusnervstimulation (VNS, ▶ Kap. 37) (*Health Evidence Network* 2005).

Es gibt nur wenige ökonomische Studien, die den gesamten Bereich der Behandlungsstrategien evaluieren, wobei die vorhandenen infolge unterschiedlicher Methoden (v. a. in der Messung des Outcome) nur sehr bedingt vergleichbar sind. Zudem ist auf zwei **Verzerrungen** in den Studien hinzuweisen:

1. 50% der randomisierten und plazebokontrollierten Studien zu Antidepressiva mit negativem Ergebnis wurden nicht publiziert (Parker et al. 2003).
2. Studien von Herstellern selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) favorisierten SSRI gegenüber trizyklischen Antidepressiva (TZA) häufiger als nicht von der Industrie gesponserte Studien (Baker et al. 2003).

Behandlung mit Antidepressiva

Generell scheint Evidenz für die **CEA-Überlegenheit von SSRI gegenüber TZA** vorzuliegen, und zwar sowohl für wirtschaftlich hoch entwickelte wie auch für weniger entwickelte Länder (Barrett et al. 2005). Eine andere Übersichtsstudie über pharmakoökonomische Evaluationen in der klinischen Praxis kam zu dem Ergebnis, dass TZA und SSRI ähnliche Kosteneffektivität in den jeweiligen Gesundheitssystemen aufweisen (Barbui et al. 2003). In Head-to-head-Vergleichsstudien zeigen sich SSRI gleich wirksam wie TZA und Monoaminoxidasehemmer, wobei SSRI höhere Konkordanz, bessere Verträglichkeit, geringere Toxizität und damit in der Regel auch bessere Outcomes aufweisen (Geddes u. Cipriani 2004). Ein weiteres neueres Ergebnis könnte die Kosteneffektivität der SSRI in Frage stellen, wenn tatsächlich die **Rate der Suizidversuche** bei einer Behandlung mit SSRI deutlich höher wäre als bei anderen Antidepressiva (Fergusson et al. 2005). Allerdings scheint sich dieser Verdacht nicht zu erhärten (Simon et al. 2006b). Es wird gegenwärtig diskutiert, welchen Einfluss eine antidepressive Pharmakotherapie auf die Suizidrate hat. Zur Klärung dieser Frage sind weitere prospektive Studien nötig.

Das Drittgenerationen-Antidepressivum **Venlafaxin IR** (*immediate release*) erweist sich gegenüber SSRI und TZA zur Behandlung der *major depression* als kosteneffektiver (Han u. Wang 2005). Allerdings kommen Modellstudien, die **Escitalopram** (einen hochselektiven SSRI) mit anderen SSRI (darunter Sertralin sowie generisches Citalopram und Fluoxetin) und Venlafaxin XR (*extended release*) vergleichen, für westeuropäische Länder zum Ergebnis, dass Escitalopram bessere CEA- bzw. CUA-Werte erreicht (Kulp et al. 2005 sowie die dort angegebene Literatur). Des Weiteren zeigte sich **Mirtrazapin** (ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum) in einem entscheidungsanalytischen Modell kosteneffektiv im Vergleich zu Amitriptylin und Fluoxetin (Holm et al. 2000). Ob diese Ergebnisse hinreichende Evidenz für die Kostenwirksamkeit dieser Psychopharmaka bieten, kann zurzeit nicht definitiv beantwortet werden.

Elektrokrampftherapie und Kombinationen

Auch die EKT kann im Vergleich zu anderen Therapiekombinationen bei schwerer Depression mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt kosteneffektiv sein: In einer Modellstudie wies die Therapiekombination EKT (1. Behandlung), SSRI (2. Behandlung), Lithiumsteigerung (3. Behandlung) und als Erhaltungstherapie (nach jeder der drei anderen Therapien) SSRI die niedrigsten Kosten je QALY auf. Allerdings zeigte die Sensitivitätsanalyse, dass dieses Ergebnis nicht hinreichend stabil gegenüber Parameteränderungen ist, sodass **keine** der Therapiekombinationen ökonomisch überlegen ist (Greenhalgh et al. 2005).

Psychotherapie und Kombinationen

Bereits auf der Ebene der klinischen Wirksamkeit sind Antidepressiva als Monotherapie bei Depression nicht unumstritten; bei der leichten bis mittelschweren Depression konkurrieren sie vielmehr mit psychotherapeutischen Monotherapien und mit pharmako-psychotherapeutischen Kombinationstherapien.

Die **Vorteile psychotherapeutischer Verfahren** werden darin gesehen, dass bei vergleichbarem Outcome zur Pharmakotherapie die Abbrecherquote letzterer höher ist, wenn sie nicht mit Psychotherapie verbunden wird. Zudem scheint die Behandlung mit kognitiver Psychotherapie (mit oder ohne Arzneimittel) während der akuten depressiven Episode das Rückfallrisiko zu senken (*Health Evidence Network* 2005). Für die Anwendung psychotherapeutischer Verfahren – insbesondere kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) – als Monotherapie auch bei schwerer Depression gibt es momentan keine hinreichende Evidenz (*Health Evidence Network* 2005, mit Quellennachweisen).

Bei CUA-Studien erweisen sich psychotherapeutische Verfahren (insbesondere CBT und interpersonale Psychotherapie, IPT) Pharmakomonotherapien gegenüber bei leichter bis mittelschwerer Depression als ähnlich kostenwirksam; auch Kombinationstherapien können – bezogen auf die Schwellenwerte für die Kosten je QALY – durchaus kosteneffektiv sein (Pirraglia et al. 2004). In einer britischen, prospektiven Studie zur Rückfallprävention über 17 Monate bei chronischer Depression war die Verbindung von intensiver klinischer Behandlung mit kognitiver Psychotherapie sowohl bezüglich der Rückfallquoten (29% gegenüber 47%) klinisch effektiver als auch teurer, mit Kosten von 4328–5027 £ pro zusätzlich vermiedenem Rückfall (Scott et al. 2003).

Einen interessanten neuen Weg einer kosteneffektiven Methode für CBT beschreibt eine neuere britische

Studie: In einem kontrollierten und randomisierten Test wurden Patienten mit der Diagnose Depression, Depression mit Angsterkrankung und Angsterkrankung, die keine andere Form der Psychotherapie erhielten, mit einer computerisierten Version der CBT und dem üblichen Verfahren behandelt (Vergleichsgruppe: nur übliches Verfahren). Dabei zeigte sich, dass der zusätzliche Einsatz der **computerisierten CBT** mit hoher Wahrscheinlichkeit kosteneffektiv (bezogen auf die Kosten pro zusätzliches QALY) ist (McCrone et al. 2004).

Bedenkenswert ist allerdings auch ein Ergebnis aus einer retrospektiven Analyse von Kostenerstattungsdaten: Patienten mit Depression, die zu Beginn einen Psychiater aufsuchten, hatten ein nur halb so hohes Risiko eines Therapiefehlschlags im Vergleich zu denjenigen, die zu Beginn keinen Psychiater aufsuchten – unabhängig vom Umfang der Psychotherapie und der verschriebenen Antidepressiva (Powers et al. 2002).

Box

Es gibt Evidenz dafür, dass psychotherapeutische Verfahren, v. a. CBT, sowohl als Monotherapien bei leichter bis mittelschwerer Depression als auch in Kombination mit Antidepressiva eine kosteneffektive Behandlungsform darstellen.

25.3.2 Bipolare Störung

Auch die bipolare affektive Störung ist eine individuell und gesellschaftlich teuere Erkrankung. Dennoch gibt es nur eine sehr geringe Anzahl CEAs und CUAs dazu. Ein Grund dafür könnte sein, dass diese Erkrankung medizinisch nicht gut verstanden ist und auch die klinische und praktische Effektivität der Behandlungen noch nicht die gewünschten Erfolge erzielt: In der bisher größten klinischen Studie erholten sich zwar 58,4% der Patienten, aber 48,5% erlitten Rückfälle in einem Zeitraum von zwei Jahren (Perlis et al. 2006).

Medikamentöse Behandlung

Valproat scheint kosteneffektiver in der Behandlung der bipolaren Störung zu sein als Lithium (Revicki et al. 2003 für Valproat gegenüber Olanzapin). Demgegenüber erwiesen sich in einer umfassenden ökonomischen Modellstudie **Haloperidol** und **Olanzapin** gegenüber Lithium, Valproat und Quetiapin mit deutlichem Abstand als kosteneffektivere Behandlungen für Manie bei bipolaren affektiven Erkrankungen: Bei einer Zahlungsbereitschaft des Entscheidungsträgers von bis zu 7179 £ pro zusätzliche Person, die auf die Behandlung anspricht, war Haloperidol die optimale Entscheidung, bei einer diesen Betrag überschreitenden Zahlungsbereitschaft Olanzapin (Bridle et al. 2004). Zudem scheint Olanzapin als Erhaltungstherapie geeignet, um Rückfällen in die Manie vorzubeugen (Hellewell 2006).

Psychosoziale Therapieformen

Eine aus medizinischer, aber auch ökonomischer Sicht erfolgreiche Behandlung von Patienten mit bipolarer affektiver Störung erfordert, dass die positiven Wirkungen der Therapie auch längerfristig anhalten. Nur so können die hohen individuellen und gesellschaftlichen Belastungen (verlorene Lebens- und Erwerbstätigkeitsjahre) gesenkt werden. Es ist zu hoffen, dass sich gerade mit den neuen atypischen Antipsychotika, auch in Kombination mit älteren Stimmungsstabilisierern, eine bessere Kosteneffektivität herausstellt. Zu untersuchen ist daher, ob zusätzliche psychosoziale Therapieformen effektiv und kostenwirksam sind. Klare Ergebnisse liegen bisher nicht vor, wenn auch drei neuere Studien darauf hindeuten, dass dies möglich sein könnte:

- für CBT (Scott et al. 2006),
- für die neu entwickelte *Interpersonal and Social Rhythm Therapy* IPSRT (Frank et al. 2005) und
- für ein zusätzliches, systematisches Interventionsprogramm (Simon et al. 2006a).

Box

Bei bipolarer affektiver Störung scheint die alleinige Behandlung mit Psychopharmaka nicht kosteneffektiv zu sein; die vorhandenen Medikamente sind noch nicht wirksam genug. Hier liegt die Stärke der zusätzlichen psychosozialen Maßnahmen, welche die Pharmakotherapie möglicherweise kosteneffektiv unterstützen können. Dennoch braucht die Pharmakotherapie wirksamere Medikamente als bisher, die sich in Anbetracht der beträchtlichen indirekten Kosten dieser Erkrankung durchaus als kosteneffektiv erweisen können.

25.4 Pharmakoökonomie der Behandlung von Suchterkrankungen

25.4.1 Alkoholerkrankungen

Bei den Suchterkrankungen stehen Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit in Deutschland mit einer Zwölfmonatsprävalenz von 4,1% (Männer: 6,8%, Frauen: 1,3%) und einer Lebenszeitprävalenz von 8,5% (Männer: 14,4%, Frauen: 2,6%) an der Spitze (Jacobi et al. 2004). 44,3% der Personen mit Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit weisen mindestens eine weitere Krankheitsdiagnose auf, und nur 34,4% der Personen mit Alkoholerkrankung wurden wenigstens minimal behandelt (Jacobi et al. 2004).

Jährlich sterben etwa 42.000 Personen direkt oder indirekt an den Folgen des Alkohols; werden Überlappungen von Alkohol- und Nikotinkonsum mit einbezogen, steigt die Zahl auf rund 74.000 Fälle (Jahrbuch Sucht 2004). In der Alterklasse zwischen 35–65 Jahren haben die alkoholbedingten Todesfälle (durch Alkohol sowie Alkohol und Rauchen) einen Anteil von 25% (Männer) und 13% (Frauen) an allen Todesfällen (John u. Hanke 2002). Tab. 25.2 zeigt die direkten und indirekten Krankheitskosten sowie die verlorenen Erwerbstätigkeits- und Lebensjahre infolge Alkoholmissbrauchs.

Grundsätzlich gibt es Evidenz dafür, dass die Behandlung von suchtkranken Personen allein schon deshalb – abgesehen von allgemeinen ethischen Überlegungen – ökonomisch sinnvoll ist, weil unbehandelte Personen das Gesundheitswesen vermehrt in Anspruch nehmen und dadurch Kosten verursachen, die etwa doppelt so hoch sind wie diejenigen ihrer Alters- und Geschlechtskohorte (Holder 1998).

Kurzzeitinterventionen

Kurzzeitinterventionen als Teil der Behandlung von Alkoholmissbrauch sind definiert als zeitlich begrenzte Maßnahmen, die darauf konzentriert sind, das Patientenverhalten gegenüber dem Alkoholkonsum durch Motivationsberatung zu ändern (Ludbrook et al. 2001). Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass Kurzzeitinterventionen kostenwirksam sind (Ludbrook et al. 2001; für Australien anhand der Kosten je QALY: Mortimer u. Segal 2005).

Alkoholentgiftung

Für **Arzneimittel zur Alkoholentgiftung** scheinen **keine CEAs** zur Verfügung zu stehen. Demgegenüber wurde der Alkoholentzug zu Hause und im ambulanten Bereich im Vergleich zum stationären Entzug auf seine Kostenwirksamkeit überprüft. Mit entsprechender medizinischer Unterstützung scheint erstere Entzugsform für bestimmte Patienten medizinisch möglich und auch kosteneffektiv zu sein, v. a. wenn ein schwaches oder moderates Alkoholentzugssyndrom vorliegt (Ludbrook et al. 2001).

Tab. 25.2. Durch Alkoholerkrankungen verursachte Kosten in Deutschland 1995

Erkrankung	Direkte Krankheitskosten (in Mrd. €)	Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre	Verlorene Lebensjahre
Alkoholmissbrauch[a]	8,2	285.000	900.000
Zum Vergleich[b]:			
Diabetes mellitus	5,1	37.000	267.000
Hypertonie	8,1	35.000	235.000

[a] Direkte Kosten mit 40% der Gesamtkosten (20,6 Mrd. €) berechnet; Quelle: Bergmann u. Horch (2002)
[b] Werte für das Jahr 2002. Quelle: Statistisches Bundesamt (2004, 2006)
Aufgrund der unterschiedlichen Quellen und Bezugszeitpunkte sind die Daten nur sehr bedingt vergleichbar.

Rückfallprävention

Psychosoziale und pharmakologische Maßnahmen

Zur Rückfallprävention nach erfolgter Alkoholentgiftung stehen psychosoziale und pharmakologische Maßnahmen zur Verfügung. In einer großen U.S.-Studie (MATCH; Holder et al. 2000) wurden die Kosten der medizinischen Versorgung vor und nach Einleitung einer Behandlung der Alkoholerkrankung untersucht. Bei starker Alkoholabhängigkeit hatte die **Zwölf-Schritt-Therapie**, bei schwacher Abhängigkeit **CBT** die höchste Wahrscheinlichkeit, Kosteneinsparungen zu erzielen. Bei hoher psychiatrischer Schwere war die CBT, bei geringerer Schwere die **Motivationsverstärkungstherapie** (MET) zu bevorzugen (Holder et al. 2000).

In einer neueren britischen Studie wurde die neu entwickelte **Sozialverhaltens- und Netzwerktherapie** (bis zu acht Sitzungen zu je 50 Minuten; sie hilft den Patienten, ein soziales Netzwerk aufzubauen, das sie bei der Veränderung ihres Trinkverhaltens unterstützt) mit der MET verglichen, wobei sich beide als kosteneffektiv erwiesen (*UKATT Research Team* 2005).

Darüber hinaus kann auch die **verhaltensorientierte Ehepaartherapie** bei Alkoholmissbrauch als kosteneffektiv und – sofern sie anwendbar ist – Individualtherapien gegenüber als überlegen angesehen werden (O'Farrell u. Fals-Stewart 2000). Auch die freiwillige Teilnahme bei den **Anonymen Alkoholikern** hat zu einer Reduktion der Kosten für das Gesundheitswesen geführt und kann daher als kosteneffektiv angesehen werden (Humphreys et al. 2004).

Ergänzende medikamentöse Behandlung

CEAs liegen auch für die Ergänzung psychosozialer Interventionen zur Rückfallprophylaxe mit Acamprosat und Naltrexon vor.

In zwei deutschen Studien wurde **Acamprosat** als zusätzliche Therapie nach der Entgiftung eingesetzt und auf Kostenwirksamkeit überprüft. In der ersten Studie wurden dazu retrospektiv klinische Daten der PRAMA-Studie verwendet. Die pharmakologische Zusatzbehandlung ergab eine durchschnittliche Kosteneinsparung pro zusätzlichem abstinentem Patienten von 2600 DM für das Gesundheitswesen bzw. 530 DM für die gesetzliche Krankenversicherung (Schädlich u. Brecht 1998). Bei der zweiten Studie handelt es sich um eine prospektive Studie unter Realitätsbedingungen: Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten ein psychosoziales Rehabilitationsprogramm (das je nach Einrichtung unterschiedlich sein konnte)

und diejenigen der Behandlungsgruppe zusätzlich Acamprosat (Rychlik et al. 2003). Die durchschnittlichen Kosten (direkte Kosten plus Zeit- und Fahrtkosten der Patienten) beliefen sich je behandeltem Patienten im Mittel in der Kontrollgruppe auf rund 2070 € pro Jahr und in der Behandlungsgruppe auf rund 1631 € pro Jahr. Da in der Kontrollgruppe 21,1%, in der Behandlungsgruppe aber 33,6% der Patienten abstinent geblieben waren (Unterschied statistisch signifikant), war die zusätzliche Behandlung mit Acamprosat kosteneffektiv, wobei der Kostenunterschied (27%) auf die direkten Kosten (geringere Zahl stationärer Behandlungssequenzen) zurückzuführen war (Rychlik et al. 2003).

Gegenüber einer Kontrollgruppe, die Plazebo plus Beratung erhielt, lagen die Kosten je QALY der Kombinationsbehandlung aus Beratung und **Naltrexon** in einer australischen Simulationsstudie weit unter den bei der Behandlung von anderen Erkrankungen verwendeten Schwellenwerten (Mortimer u. Segal 2005). In einer weiteren Studie weisen die Autoren darauf hin, dass sich infolge der (erfolgreichen) Behandlung von Alkoholmissbrauch positive QALY-Effekte für Familienmitglieder ergeben, welche die Kosten je QALY der Behandlungen senken können (Mortimer u. Segal 2006). Mit gewissen Einschränkungen kann also auch die ergänzende Gabe von Naltrexon als kosteneffektiv angesehen werden.

Box

Kurzzeitinterventionen, psychosoziale Maßnahmen (gekoppelt mit der freiwilligen Teilnahme in Selbsthilfegruppen) sowie deren Ergänzung mit Medikamenten (Acamprosat und – mit gewissen Einschränkungen – auch Naltrexon) können als kosteneffektive Behandlungsmethoden bei Alkoholmissbrauch angesehen werden. Allerdings bleiben viele Detailfragen (Länge und Intensität der Behandlung, optimale Behandlungskombinationen, Standardisierung von Kurzzeit- und psychosozialen Interventionen) gesundheitsökonomisch ungeklärt. Dies gilt auch und besonders für die medikamentengestützte Entgiftung, für die pharmakoökonomische Studien fehlen.

25.4.2 Heroinabhängigkeit

Für Missbrauch und Abhängigkeit von illegalen Drogen liegen die Werte der Zwölfmonatsprävalenz bei 0,7% (Männer: 1,0%, Frauen: 0,5%) und der Lebenszeitprävalenz bei 2,1% (Männer: 2,3%, Frauen: 1,9%); 54,7% der Personen mit Missbrauch und Abhängigkeit von illegalen Drogen weisen mindestens eine weitere Krankheitsdiagnose auf (Jacobi et al. 2004). Die Zwölfmonatsprävalenz für Heroin sowie für Methadon und für andere Opiate lag 2003 bei jeweils 0,2% (Fachverband Sucht 2006). Die Zahl der Rauschgifttoten belief sich 2004 auf 1385 Personen (85% davon Männer, 15% Frauen), wobei etwa 80% der Todesfälle (im Jahr 2000 mit insgesamt 2030 Rauschgifttoten) auf Überdosierungen mit Heroin und Mischintoxikationen zurückzuführen waren (Fachverband Sucht 2006). Die Kosten der Drogenabhängigkeit zeigt ▫ Tab. 25.3.

Im Folgenden werden Maßnahmen der Behandlung der Heroinabhängigkeit auf ihre Kosteneffektivität hin geprüft.

Methadonbehandlung

Generell kann gesagt werden, dass die Behandlung mit Methadon kosteneffektiv ist: Die **Kosten** des Medikaments sind relativ gering wie auch die damit verbundenen medizinischen Behandlungskosten. Dem stehen relativ hohe Erträge in vermiedenen Folgekosten der Injektion von illegalem Heroin gegenüber (z. B. durch ein hohes Risiko zusätzlicher Erkrankungen, Kosten für das Strafverfolgungssystem und das System der sozialen Sicherung) (Barnett u. Hui 2000; Simoens et al. 2006).

Die **Risiken** einer Methadonbehandlung bestehen im Übrigen in zu niedriger Dosierung oder zu kurzzeitiger Anwendung der Substanz; u. U. kann eine zeitlich unbegrenzte Therapie erforderlich sein, die – sofern die Ergebnisse sich nicht verschlechtern – auch als kosteneffektiv einzuschätzen ist (Barnett u. Hui 2000). In einer Monte-Carlo-Simulationsstudie konnte gezeigt werden, dass – unter der Annahme, dass eine Behandlung erfolgreich war, wenn die Patienten länger als 365 Tage in einem Methadonprogramm blieben – die Nutzen-Kosten-Relation von 4,86, die für den Fall, dass nur die erste Behandlungsepisode berücksichtigt wurde, bei einer dynamischen Analyse über die gesamte Lebenszeit auf 37,72 stieg. Eine 100%ige Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Heroinkonsument einer Methadonbehandlung unterzieht, erhöhte die Nutzen-Kosten-Relation auf 76,02 (Zarkin et al. 2005).

▫ **Tab. 25.3.** Durch Drogenabhängigkeit verursachte Kosten in Europa im Jahr 2003 (im Vergleich zu Alkohol und Nikotin) in €-Kaufkraftparitäten[a]

Kostenkomponente	Drogen (Europa)	Alkohol (Deutschland)	Nikotin (Deutschland)
Direkte Kosten in € pro Patient	900–4600	247	438
Indirekte Kosten in € pro Patient	4000–21.000	703	418

[a] Quelle: Andlin-Sobocki (2004) sowie die dort angegebenen Quellen

Die Datenbasis für die Kosten der Drogenabhängigkeit ist sehr klein; die Werte sind daher mit größter Vorsicht zu interpretieren.

Methadonalternativen

Neben Methadon wird auch **Buprenorphin** bzw. die Kombination von **Buprenorphin und Naloxon** als alternative Behandlung der Opiatabhängigkeit diskutiert. Hinsichtlich Wirksamkeit und Kosteneffektivität ergeben sich ähnliche Werte (Simoens et al. 2006).

Auch die **Hinzufügung von weiteren medizinischen und psychosozialen Dienstleistungen** bei einer Methadonbehandlung kann kosteneffektiv sein, soweit sie ein moderates Niveau nicht überschreitet; ein höheres Niveau solcher Leistungen scheint nicht kosteneffektiv zu sein (Simoens et al. 2006). Darüber hinaus könnte es kosteneffektiv sein, die Patienten mit kleinen oder moderaten, nichtmonetären (etwas höhere Methadondosis, Methadonmitnahme nach Hause für ein paar Tage etc.) oder monetären Belohnungen zu besserer Programm-Compliance (kein Konsum illegaler Drogen, Anwesenheit bei psychosozialen Programmen) zu motivieren (Sigmon u. Stitzer 2005).

Kontrollierter Heroinkonsum

Als weitere Behandlungsstrategie – v. a. für therapieresistente, chronische Formen der Heroinabhängigkeit – kommt das **Verschreiben von Heroin** (allein oder in Kombination mit Methadon) in Frage. Eine neuere niederländische Studie mit experimenteller Zusatzverschreibung von Heroin zeigte die Kosteneffizienz dieser Maßnahme: Mit geringeren Kosten (v. a. geringere Strafverfolgungs- und Kriminalitätsopferkosten) in Höhe von durchschnittlich 12.793 € (in Preisen für 2001) pro Patient und Jahr und mit 0,058 mehr QALYs pro Patient und Jahr war die Zusatzverschreibung von Heroin der Methadonbehandlung überlegen (Dijkgraaf et al. 2005). Des Weiteren sind Methadon- und Heroinbehandlung wie auch Programme für den Nadeltausch und die Spritzenbereitstellung v. a. deshalb kosteneffektiv, weil sie die **Zahl der Neuinfektionen mit HIV und Hepatitis C reduzieren** können.

Box

Die Behandlung von Drogenerkrankungen ist generell kosteneffektiv. Insbesondere durch moderate psychosoziale Maßnahmen ergänzte Methadonprogramme von nicht zu kurzer Dauer und mit nicht zu niedrigen Dosen erweisen sich als kosteneffektiv. Neben Methadon könnte die Erhaltungstherapie möglicherweise auch mit Buprenorphin kosteneffektiv sein. Für therapieresistente Formen der Opiatabhängigkeit scheinen auch die Verschreibung oder die Zusatzverschreibung von Heroin kostenwirksam zu sein. Dies gilt auch für die freiwillige Teilnahme an Selbsthilfegruppen für Abhängige, die Drogenabstinenz anstreben.

25.5 Pharmakoökonomie der Behandlung von Demenzerkrankungen

Demenz ist eine Erkrankung, die weit überwiegend erst nach dem 65. Lebensjahr einsetzt: 94% der Krankheitskosten bei Männern und 98% bei Frauen entstehen erst in diesem Altersbereich (Statistisches Bundesamt 2004; zu den Krankheitskosten Tab. 25.1). Bis zum Jahr 2050 wird ein Anstieg der Demenzerkrankungen in Europa von 7,1 Mio. im Jahr 2000 auf 16,2 Mio. erwartet; die Relation von Personen im Erwerbstätigkeitsalter pro demenzerkrankte Person würde von 69,4 (2000) auf 21,1 (2050) sinken (Wancata et al. 2003).

Die Kostentreiber bei Demenzerkrankungen sind

- die Art der Demenz – vaskuläre Demenz scheint deutlich höhere Kosten zu verursachen als Alzheimer-Erkrankungen,
- Komorbiditäten sowie
- die Unterbringung – zu Hause, besondere Wohnformen, Heimunterbringung.

Letzterer Faktor wird entscheidend beeinflusst von der Schwere der Erkrankungen, die auf der phänomenologischen Ebene anhand der kognitiven Leistungen, Verhaltensstörungen und der Fähigkeiten, den Verrichtungen des täglichen Lebens nachzugehen, festgestellt werden kann. In späteren Stadien der Alzheimer-Erkrankung ist die **Heimunterbringung** der wichtigste Kostentreiber (Fillit u. Hill 2005).

Medikamentöse Behandlung

Die Medikamente zur Behandlung von **leichten bis moderaten** Demenzerkrankungen (insbesondere Alzheimer-Erkrankungen) sind **Cholinesterasehemmer**: Donepezil, Rivastigmin und Galantamin; Tacrin erwies sich hepatotoxisch bei wirksamen Dosen. Zur Bestimmung der Kosteneffektivität liegen prospektive, retrospektive und Modellstudien vor (Fillit u. Hill 2005). Als Ergebnis kann festgehalten werden, dass **die verfügbaren Medikamente nicht uneingeschränkt als kosteneffektiv für alle Patienten mit leichtem bis moderatem Schweregrad der Erkrankung bewertet werden können.** Hinsichtlich der bisher vorliegenden Studien ist die Einschätzung schwierig und fällt auch in der Literatur nicht einheitlich aus (Jönsson et al. 2002; Fillit u. Hill 2005). Nach einer neueren, modellbasierten britischen Studie kostet ein zusätzliches, durch die Pharmakotherapie gewonnenes QALY (Kostenwerte von 2003, Medikamentenkosten von 2005) zwischen 53.780 £ und 74.735 £ (Green et al. 2005).

Memantine ist das zurzeit einzige zur Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer-Erkrankung zugelassene Medikament.

In zwei modellbasierten Simulationsstudien zeigte sich Memantine überlegen (statistisch signifikante Wirksamkeit und niedrigere Kosten) gegenüber den Ergebnissen ohne Pharmakotherapie (Plosker u. Lyseng-Williamson 2005). Allerdings erweisen sich v. a. die **Outcome-Verbesserungen** für die Patienten gegenwärtig als **gering**, da die Unabhängigkeit der Lebensführung bzw. die Institutionalisierung nur um wenige Monate gesichert bzw. verschoben werden können. Die durchschnittlichen Kostenvorteile betrugen 1963 £ über zwei Jahre je Patient (Kosten in Werten von 2003) in Großbritannien und 1687 € über fünf Jahre in Finnland (in Werten von 2001), wobei in der britischen Studie die indirekten Kosten der informellen Pflege nicht berücksichtigt wurden, aber in der finnischen (Großbritannien: Jones et al. 2004; Finnland: François et al. 2004).

Psychotherapeutische Maßnahmen

Neben Pharmakotherapien für die erkrankten Personen können auch psychotherapeutische Maßnahmen (CBT) zur Unterstützung der Pflegepersonen bei leichter Alzheimer-Erkrankung kosteneffektiv sein (für Finnland: Martikainen et al. 2004). Pharmakoökonomische Studien über Kombinationen von Pharmaka bzw. von Pharmaka mit anderen Behandlungsformen liegen nach Einschätzung des Verfassers nicht vor.

Box

Die wenigen vorhandenen Pharmakotherapien der Demenzerkrankungen zeigen lediglich recht geringe Outcome-Wirkungen, die jedoch hinsichtlich der Kostenwirkungen beträchtlich sein können. Dennoch kann für die Gruppe der Cholinesterasehemmer bei leichter bis moderater Alzheimer-Erkrankung allenfalls von Kostenneutralität mit möglichen geringfügigen Kosteneinsparungen gegenüber einer Situation ohne Pharmakotherapie ausgegangen werden. Etwas günstiger scheint die Einschätzung von Memantine bei moderater bis schwerer Alzheimer-Erkrankung zu sein, wobei aber die sehr geringe Zahl von validen pharmakoökonomischen Studien zu beachten ist.

25.6 Fazit

Psychopharmakoökonomische Studien können dazu beitragen, die Behandlung psychiatrischer und psychischer Erkrankungen rationeller und rationaler zu gestalten. Die mangelnde Standardisierung der Studien und die fehlende Transferierbarkeit der Ergebnisse über Länder- und Gesundheitssystemgrenzen hinweg schwächt die interne und externe Validität der Studien. Des Weiteren ist zu bemängeln, dass ein sehr großer Teil der Studien die indirekten Kosten- und Nutzenkomponenten unvollständig oder gar nicht erfasst. Weiterer Forschungsbedarf, v. a. in unmittelbarem Zusammenhang mit randomisierten klinischen Studien, ist offensichtlich.

Literatur

Andlin-Sobocki P (2004) Economic evidence in addiction: a review. Eur J Health Econ 5, (Suppl 1): S5–S12

Bagnall AM et al (2003) A systematic review of atypical drugs in schizophrenia. Health Technol Assess 7 (13)

Baker CB et al (2003) Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. Br J Psychiatry 183: 498–506

Barbieri M et al (2005) Variability of cost-effectiveness estimates for pharmaceuticals in Western Europe: Lessons for inferring generalizability. Value Health 8: 10–23

Barbui C et al (2003) Economic evaluation of antidepressive agents: a systematic critique of experimental and observational studies. J Clinl Psychopharmacol 23: 145–154

Barbui C et al (2005) Head-to-head comparison of the costs of atypical antipsychotics: a systematic review. CNS Drugs 19: 935–950

Barnett PG, Hui, SS (2000) The cost-effectiveness of methadone maintenance. Mt Sinai J Med 67: 365–374

Barrett B et al (2005) Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. J Affect Disord 84: 1–13

Bergmann E, Horch K (2002) Kosten alkoholassozierter Krankheiten. Schätzungen für Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin

Bridle C et al (2004) A rapid and systematic review of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. Health Technol Assess 8 (19)

Dijkgraaf MGW et al (2005) Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. BMJ 330: 1297–1302

Fachverband Sucht (2006) Verbrauch, Missbrauch, Abhängigkeit – Zahlen und Fakten. Internet: URL: *http://www.sucht.de/fakten/medikamente.pdf* [15.05.2006]

Fergusson D et al (2005) Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 330: 396–402

Fillit H, Hill J (2005) Economics of dementia and pharmacoeconomics of dementia therapy. Am J Geriatr Pharmacother 3: 39–49

François C et al (2004) Cost effectiveness of memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a Markov model in Finland. Clin Drug Invest 24: 373–384

Frank E et al (2005) Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 62: 996–1004

Ganguly R et al (2003) Future employability, a new approach to cost-effectiveness analysis of antipsychotic therapy. Schizophr Res 63: 111–119

Geddes JR, Cipriani A (2004) Selective serotonin reuptake inhibitors (Editorial). BMJ 329: 809–810

Green C et al (2005) Modelling the cost effectiveness of cholinesterase inhibitors in the management of mild to moderate severe Alzheimer's disease. Pharmacoeconomics 23: 1271–1282

Greenhalgh J et al (2005) Cinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. Health Technol Assess 9 (9)

Greiner W (1999) Ökonomische Evaluation von Gesundheitsleistungen. Baden-Baden, Nomos

Hamann J et al (2003) Are the second-generation antipsychotics cost-effective? A critical review on the background of different health systems. Pharmacopsychiatry 36: 18–26

Han D, Wang ECY (2005) Remission from depression. A review of venlafaxine clinical and economic evidence. Pharmacoeconomics 23: 567–581
Haycox A (2005) Pharmacoeconomics of long-acting risperidone: results and validity of cost-effectiveness models. Pharmacoeconomics 23 (Suppl 1): 3–16
Health Council of the Netherlands (2001) The efficiency of long-term psychotherapy. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no. 2001/08E
Health Evidence Network (authors: Möller H-J, Henkel V) (2005) What are the most effective diagnostic and therapeutic strategies for the management of depression in specialist care? WHO Regional Office for Europe, Copenhagen
Hellewell JSE (2006) A review of the evidence for the use of antipsychotics in the maintenance treatment of bipolar disorders. J Psychopharmacol 20 (Suppl): 39–45
Heres S et al (2006) Why Olanzapine beats Risperidone, Risperidone beats Quetiapine, and Quetiapine beats Olanzapine: An exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Am J Psychiatry 163: 185–194
Holder HD (1998) Cost benefits of substance abuse treatment: an overview of results from alcohol and drug abuse. J Ment Health Pol Econ 1: 23–29
Holder HD et al (2000) Alcoholism treatment and medical care costs from project MATCH. Addiction 95: 999–1013
Holm KJ et al (2000) Mitrazapine. A pharmacoeconomic review of its use in depression. Pharmacoeconomics 17: 515–534
Humphreys K et al (2004) Self-help organizations for alcohol and drug problems: Toward evidence-based practice and policy. J Subst Abuse Treat 26: 151–158
Jacobi F et al (2004) Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychol Med 34: 597–611
Jahrbuch Sucht 2004 (2003) herausgegeben von der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V., Geesthacht
Jönsson B et al (2002) Cost of dementia: a review. In: Maj M, Sartorius N (Hrsg), Dementia, 2. Aufl., Chichester, Wiley, S 341–369, Commentaries: S 370–387
John U, Hanke M (2002) Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country – Germany. Alcohol Alcohol 37: 581–585
Jones RW et al (2004) Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease: an analysis based on a probabilistic Markov model from a UK perspective. Drugs Aging 21: 607–620
Knapp M (2000) Schizophrenia costs and treatment cost-effectiveness, in: Acta Psychiatr Scand 102 (Suppl 407): 15–18
Knapp M et al (2004) Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. Br J Psychiatry 184: 509–516
Kulp W et al (2005) Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany. Eur J Health Econ 6: 317–321
Laux G et al (2005) Costs and effects of long-acting risperidon compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany. Pharmacoeconomics 23 (Suppl 1): 49–61
Lenroot R et al (2003) Integrated treatment of schizophrenia. Psychiatr Serv 54: 1499–1507
Ludbrook A et al (2001) Effective and cost-effective measures to reduce alcohol misuse in Scotland: a literature review, Edinburgh: Scottish Executive Health Department
Magnus A et al (2005) Assessing cost-effectiveness of drug interventions for schizophrenia, in: Aust N Z J Psychiatry 39: 44–54
Martikainen J et al (2004) Potential cost-effectiveness of a family-based program in mild Alzheimer's disease patients. Eur J Health Econ 5: 136–142
McCrone P et al (2004) Cost-effectiveness of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 185: 55–61
Mortimer D, Segal L (2005) Economic evaluation of interventions for problem drinking and alcohol dependence. Alcohol Alcohol 40: 549–555
Mortimer D, Segal L (2006) Economic evaluation of interventions for problem drinking and alcohol dependence: do within-family external effects make a difference? Alcohol Alcohol 41: 92–98
O'Farrell TJ, Fals-Stewart W (2000) Behavioral couples therapy for alcoholism and drug abuse. J Subst Abuse Treat 18: 51–54
Parker G et al (2003) Cognitive behavior therapy for depression? Choose horses for courses. Am J Psychiatry 160: 825–834
Perlis RH et al (2006) Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for bipolar disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 163: 217–224
Pirraglia PA et al (2004) Cost-utility analysis studies of depression management: a systematic review. Am J Psychiatry 161: 2155–2162
Plosker GL, Lyseng-Williamson KA (2005) Memantine. A pharmacoeconomic review of its use in moderate-to-severe Alzheimer's disease. Pharmacoeconomics 23: 193–206
Powers RH et al (2002) Psychotherapy and pharmacotherapy in depression. J Ment Health Pol Econ 5: 153–161.
Revicki DA et al (2003) Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. J Clin Psychiatry 64: 288–294
Rössler W et al (2005) Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. Eur Neuropsychopharmacol 15: 399–409
Rychlik R et al (2003) Cost-effectiveness of adjuvant treatment with acamprosate in maintaining abstinence in alcohol dependent patients. Eur Addict Res 9: 59–64
Salize HJ, Rössler W (1996) How expensive is the comprehensive health care of schizophrenia patients living in the community? A cost evaluation from a German catchment area. Br J Psychiatry 169: 42–48
Salkever D et al (2006) Differential effects of atypical versus typical antipsychotic medication on earnings of schizophrenic patients: estimates from a prospective naturalistic study. Pharmacoeconomics 24: 123–139.
Schädlich PK, Brecht JG (1998) The cost effectiveness of acamprosate in the treatment of alcoholism in Germany. Pharmacoeconomics 13: 719–730
Scott J et al (2003) Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression. Br J Psychiatry 182: 221–227
Scott J et al (2006) Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorder. Randomised controlled trial. Br J Psychiatry 188: 313–320
Sigmon SC, Stitzer ML (2005) Use of low-cost incentive intervention to improve counselling attendance among methadone-maintained patients. J Subst Abuse Treat 29: 253–258
Simoens S et al (2006) Pharmaco-economics of community maintenance for opiate dependence: A review of evidence and methodology. Drug Alcohol Depend (im Druck)
Simon GE et al (2006a) Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 63: 500–508
Simon GE et al (2006b) Suicide risk during antidepressant treatment. Am J Psychiatry 163: 41–47
Statistisches Bundesamt (2004) Krankheitskosten 2002, Wiesbaden
Statistisches Bundesamt (2006) Gesundheit, Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004, Wiesbaden
UKATT Research Team (2005) Cost effectiveness of treatment for alcohol problems: findings of the randomised UK alcohol treatment trial (UKATT). BMJ 331: 544–548

Wancata J et al (2003) Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050. Eur Psychiatry 18: 306–313
Zarkin GA et al (2005) Benefits and costs of methadone treatment: results from a lifetime simulation model. Health Econ 14: 1133–1150

26 Zur Plazeboanwendung in der Psychopharmakologie

Josef Aldenhoff

Plazebo (lateinisch: ich werde gefallen) bezeichnet eine Therapie bzw. die Komponente einer Therapie, die

> … absichtlich wegen ihres unspezifischen psychologischen oder psychophysiologischen Effektes eingesetzt wird oder die wegen eines vermuteten spezifischen Effektes zum Einsatz kommt, jedoch keine spezifische Wirkung auf die zu behandelnde Erkrankung aufweist. (Shapiro u. Morris 1978)

26.1 Die Plazebodiskussion

Bei der Zulassung von Psychopharmaka hat die **doppelblinde Plazebogabe** ihren institutionalisierten Platz: ist eine neue Substanz dem Plazebo nicht überlegen, so wird sie nicht zugelassen.

Trotz dieser auf den ersten Blick schlichten Sachlage gibt es in den letzten Jahren in der Psychiatrie eine vehement geführte Plazebodiskussion. Für die wissenschaftlich interessierte Öffentlichkeit wurde sie durch ein Editorial in der Zeitschrift *Science* mit dem provokativen Titel *Can the placebo be the cure?* (Enserink 1999) wahrnehmbar. Im Verlauf dieser Diskussion wurde fast alles in Frage gestellt, was man über die Wirkung von Psychopharmaka zu wissen glaubte, die Laienpresse griff das Thema auf, und von ihr angefeuert steigerten sich die Kontrahenten in wilde Spekulationen: Antidepressiva wurden als Plazebos mit Nebenwirkungen diffamiert, ihre Befürworter als Söldlinge der Pharmaindustrie.

Die Gräben zwischen den Lagern verlaufen dabei nicht entlang den wohlbekannten Angriffslinien: biologisch vs. psychologisch, pharmakologisch vs. psychotherapeutisch oder ethisch vs. realpolitisch. Vielmehr scheint die Plazebodiskussion den Common Sense über die therapeutische Beeinflussbarkeit von Erkrankungen im Allgemeinen und von Gehirnerkrankungen im Besonderen in Frage zu stellen. Offensichtlich war der wissenschaftliche Diskurs zu diesem Thema schon lange unbefriedigend, oder er wurde infolge neuer Erkenntnisse plötzlich so wahrgenommen.

Wie konnte das geschehen? Plazebos können in der Praxis dann gegeben werden, wenn man eine hohe Suggestibilität vermutet und pharmakologisch wirksame Substanzen z. B. wegen ihrer Nebenwirkungen nicht einsetzen will: also beispielsweise bei Kindern oder bei Menschen, von denen man glaubt, dass sie sich eine Krankheit einbilden, wobei ein solches Vorgehen für das Verhältnis zwischen Arzt und Patienten allemal problematisch ist.

Für die Zulassung von neuen Medikamenten müssen so genannte plazebokontrollierte Vergleichsstudien durchgeführt werden. Hintergrund dieser Zulassungsrichtlinie ist die Vorstellung, zwischen »echten und eingebildeten« oder »**objektiven und subjektiven**« Behandlungseffekten unterscheiden zu können. Objektiv ist, was sich naturwissenschaftlich begründen lässt, subjektiv, was dem eigenen Erleben entspringt. Bezogen auf die Wirkung eines Therapieverfahrens würde »objektiv« bedeuten, dass eine biologisch oder pharmakologisch erfassbare Kausalität nachweisbar ist, »subjektiv«, dass diese nicht gefunden werden kann. Plazebo soll in der Zulassungsstudie den subjektiven Anteil abdecken, Verum objektiv wirken.

26.1.1 Einfluss der Gehirnforschung

Diese vordergründig so klare Unterscheidung zwischen »echt« und »eingebildet« ist mit dem Fortschreiten der Gehirnforschung im letzten Jahrzehnt immer fragwürdiger geworden. Jeder neurobiologisch Interessierte wird die Grenzen dieses Denkmodells schnell erkennen. Bereits bei oberflächlicher Betrachtung fällt auf, dass sich die Bereiche des Objektiven und des Subjektiven nicht mehr klar trennen lassen, wenn es um die Betrachtung des zentralen Nervensystems (ZNS) geht. Voll und ganz subjektive Eindrücke und Erlebnisse können das neurobiologische Substrat, also die »objektive« Ebene, beeinflussen und grundlegend modifizieren.

Das derzeit allgemein für gültig gehaltene **Entstehungsmodell nicht nur seelischer Krankheiten** geht von einer meist ererbten Vulnerabilität aus, die erst durch erlebte Umwelteinflüsse so weit aktiviert wird, dass eine Störung entsteht. Auch wenn man die jeweiligen Anteile unterschiedlich gewichten mag, eine rein biologische Ursache wird kaum jemand mehr für seelische Störungen postulieren. Dies gilt beispielsweise für traumatische, depressive und auch für psychotische Störungen. Dieser Zusammenhang erscheint noch komplexer, wenn man bedenkt, dass sich Kausalität, wie sie alltäglich von uns postuliert wird, nur auf die Ebene unserer Wahrnehmung beschränkt; das Gegensatzpaar subjektiv/objektiv mit all seinen Ableitungen ist jenseits dieser Ebene irrelevant geworden. Das ZNS arbeitet nichtlinear, d. h., das Verhältnis von Ursache und Wirkung wird in komplexe Einzelprozesse aufgelöst, für die eine klare Zuordnung von Ursache und Wirkung nicht mehr nachgewiesen werden kann. Natürlich gilt dies dann aber auch für die Behandlung dieser Störungen.

Auch die Tatsache, dass die Wirkweise neuer Substanzen im ZNS neuerdings auch am Menschen unter Zuhilfenahme der **Positronenemissionstomographie** (PET; Gründer u. Wong 2003) sichtbar gemacht werden können, ändert dies nicht, trotz des unbestreitbaren Vorteils der Grundlagenforschung am Menschen.

Aus solchen Gründen sind biologische Modelle, wie beispielsweise das mit dem Nobelpreis gewürdigte Synapsenmodell von Arvid Carlsson, nicht unmittelbar in die klinische Realität übertragbar. Auch wenn der synaptische Mechanismus eines Antidepressivums als Grundlage der klinischen Wirkung dieser Substanz in Annäherung brauchbar erscheinen mag, ist die 1:1-Übertragung

auf den individuellen Patienten, aber auch auf Patientenkollektive, nicht möglich.

Deshalb ergibt die klinisch-pharmakologische Praxis, den Plazebovergleich bei der Zulassung neuer Medikamente einzusetzen, ja durchaus einen Sinn. Man ignoriert letztlich die Komplexität der neurobiologischen Mechanismen, indem man sie mit einer Blackbox gleichsetzt. Erwartet wird, dass die unterschiedlichen Eingangsbedingungen Plazebo bzw. Verum statistisch klar unterscheidbare Ergebnisse bringen. Eben weil man weiß, dass neurobiologische Modelle nicht auf die konkrete klinische Situation übertragen werden können, wählt man den Weg der **statistischen Absicherung über die durch Plazebo kontrollierte Studie**. Die Forderung, solche Vergleiche »doppelblind« durchzuführen, berücksichtigt die Tatsache, dass auch das subjektive Erleben des Behandlers über eine veränderte Einstellung das Erleben des Patienten beeinflussen könnte.

Weil man am Konstrukt einer **objektiv nachweisbaren Wirkung eines Pharmakons** festhält, wird durch die bisher gültige Praxis versucht, einen Kompromiss zu erreichen, durch den dem gesellschaftlichen Bedürfnis des Wirksamkeitsnachweises und der Komplexität des Substrats Gehirn Rechnung getragen wird.

Woher bekam die Diskussion also ihre Dynamik? Ein nicht unwesentlicher Grund dürfte darin liegen, dass es hier nicht nur um wertfreie Diskussionen unter Wissenschaftlern, sondern auch um finanzielle Interessen geht.

26.1.2 Plazebo- und Verumeffekt

Die provokante Arbeit von Kirsch und Sapirstein (1998) hatte die Plazebodiskussion angestoßen. Neu daran war vor allem, dass die Korrelation von 0,9 zwischen dem Plazeboeffekt und dem Verumeffekt nahezu die gesamte Variation der Besserung über die Plazeboantwort erklären wollte. Aufgrund des vehementen Widerspruchs bezogen die Autoren noch mehr Studien ein und legten sich darauf fest, dass ein Viertel der Besserung in der Verumgruppe medikationsbedingt sei, ein Viertel durch Spontanheilung und die Hälfte durch den Plazeboeffekt. Im Internet versuchte der durch die Doppelblindstudien zur Behandlung der Panikstörung bekannt gewordene Donald Klein die Ehrenrettung der klinischen Pharmakologie (Klein 1998).

Auf den Höhepunkt gebracht wurde die Auseinandersetzung durch ein Ereignis, das für die Finanzwelt fast bedeutungsvoller war als für die Wissenschaft und das M. Enserink in seinem bereits erwähnten Kommentar *Can the placebo be the cure?* sehr detailliert schildert: Eine aufgrund der Tierexperimente und der präklinischen Untersuchungen durchaus viel versprechende Substanz, die antidepressive Eigenschaften hatte und keinerlei sexuelle Funktionsstörungen zeigte – ein Problem bei den meisten auf dem Markt befindlichen Antidepressiva –, stand kurz vor der Einführung in die Klinik. Die Herstellerfirma unterstützte die Erwartung der Finanzmärkte, dass sich mit der Substanz MK-869 viel Geld machen lassen werde, und in Erwartung der positiven Ertragssituation stiegen ihre Aktien merklich an. Zur massiven Enttäuschung der Aktionäre wurde die Substanz abrupt aus dem weiteren Entwicklungsprozess genommen. Grund dafür war die fehlende Überlegenheit von MK-869 über Plazebo – die Substanz konnte nicht in die Klinik eingeführt werden.

Diese Situation, nämlich das **Scheitern einer aussichtsreichen Substanz im Plazebovergleich**, wertete die Argumente von Kirsch und Sapirstein gleichsam im Feldversuch erheblich auf. Es muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die bis heute anhaltende Diskussion das Niveau der Argumentation von Kirsch und Sapirstein meist nicht erreichte, dass ein auf dieser komplexen Argumentationsebene überhaupt nicht mehr berechtigter biologischer Monismus einerseits und eine platte pharmafeindliche Attitude aufeinander prallten, zum Schaden des Diskussionsniveaus und leider auch der Patienten.

Darüber ging ein wichtiger Aspekt fast unter, dass nämlich auch eine nur geringe Überlegenheit über Plazebo angesichts der hohen Prävalenz doch eine relevante Bedeutung hat, sowohl bezüglich der Zahl derer, die von diesen Medikamenten persönlich profitieren als auch bezüglich der **volkswirtschaftlichen Relevanz**, denn Depressionen gehen nicht nur mit einem massiven Verlust der Lebensqualität einher, sondern sind auch bezüglich Arbeitsfähigkeit und Frühberentung hoch relevant.

Nur wenigen fiel auf, dass die Aussage von Kirsch und Sapirstein ja zwei Seiten hat (Andrews 2001): Während die meisten nur die provozierende Aussage sahen, dass Verum nur geringfügig besser als Plazebo sei, könnte man das Ergebnis mit Gewinn für die Patienten auch umgekehrt lesen, nämlich dass dieser Plazeboeffekt fast so wirksam wie etablierte Medikamente sei, dass es sich also für die alltägliche Praxis durchaus lohnen könnte, die für den Plazeboeffekt verantwortlichen Mechanismen zu kultivieren.

26.1.3 Mechanismen der Plazebowirkung

Hier drängt sich die Frage auf, welche Mechanismen der Plazebo-Response denn eigentlich zugrunde liegen: Bereits 1986 hatte sich Gerald Klerman (1986) eingehend mit der Frage auseinandergesetzt, was die Plazebowirkung definiere. Er kam zu dem Ergebnis, dass im Umfeld jeder Therapie durchaus **spezifische Faktoren** wirksam würden, diese in ihrem tatsächlichen Ausmaß aber schwer zu erfassen seien. Solche Faktoren könnten Spontanremission, Zuwendung durch das Personal, Erwartung und Hoffnung des Patienten und die psychosozialen Konsequenzen der »Krankenrolle« sein.

Ähnliches hatte sogar Sigmund Freud schon 1905 vermutet:

> Ein von der psychischen Disposition der Kranken abhängiger Faktor tritt, ohne dass wir es beabsichtigen, zur Wirkung eines jeden vom Arzte eingeleiteten Heilverfahrens hinzu, meist in begünstigendem, oft auch im hemmenden Sinne. (Freud 1975)

Natürlich blieben Freud und auch noch Klerman zum damaligen Zeitpunkt die Antwort auf die Frage schuldig, wie denn der biologische Hintergrund der Plazebowirkung aussehen könnte. Beachtlich ist, dass der Vater der Psychoanalyse auch den in dieser Diskussion völlig vernachlässigten Aspekt der die Heilung möglicherweise hemmenden Plazebowirkung erwähnt!

Andrews (2001) postulierte vor kurzem, dass es im Wesentlichen vier **Gründe für den Plazeboeffekt** gebe:

1. den ermunternden Effekt, der von der Tatsache ausgeht, dass man behandelt wird,
2. die Spontanremission unter Therapie,
3. die Tatsache, dass Menschen mit chronischen Erkrankungen immer dann in Therapie gehen, wenn ihr Befinden besonders schlecht ist und wenn Spontanfluktuationen in die positive Richtung am wahrscheinlichsten sind,
4. der wichtigste Grund aber sei, dass im Plazeboeffekt die immer wieder unterschätzten unspezifischen psychologischen Maßnahmen zum Tragen kämen.

Fasst man diese Meinungen zur Plazebowirkung zusammen, so fällt auf, dass alle diese Stellungnahmen die Aussage bestätigen, die Gabe von Plazebo sei eine **wirksame Intervention**. Das ist insofern ernst zunehmen, als die therapeutischen Rahmenbedingungen sorgfältig gewählt, in ihrer klinischen Anwendung evaluiert und auch die Vorteile der den Plazeboeffekt bedingenden Interventionen in den Behandlungsplan mit einbezogen werden sollten! Wolfaardt et al. (2005) fassen dies so zusammen:

> Psychologische Faktoren, die mit der Gabe von Antidepressiva zusammenhängen, sind als »Plazebo-Effekt« etikettiert und damit als therapeutisch unwirksam diskreditiert worden. Aber die empirische Evidenz zeigt, dass psychologische Faktoren wie die Erwartungsbildung beim Patienten und die therapeutische Allianz zwischen Arzt und Patient die Wirksamkeit der Antidepressiva verstärken. (Wolfaardt et al. 2005)

Antidepressiva

Allerdings – und diese Anmerkung ist angesichts der aktuellen Diskussion wesentlich – ist Plazebo weniger wirksam als die Antidepressiva, die sich in einem Zulassungsverfahren als effektiv erwiesen haben. Dieser Hinweis scheint angebracht, weil neuerdings immer wieder diskutiert wird, ob Antidepressiva denn mehr als Plazebos mit gefährlichen Nebenwirkungen seien. Einerseits sind sie mehr, denn sonst hätten sie den für die Zulassung als Antidepressiva erforderlichen Wirkungsnachweis nicht erbringen können, anderseits treten Nebenwirkungen bekanntlich nicht nur bei Verum auf.

Systematisch wurde die Wirkung von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI), trizyklischen Antidepressiva und Plazebo für die Bedingungen der Allgemeinarztpraxis erst kürzlich detailliert analysiert (Arrol et al.2005): In dieser Metaanalyse ergab sich, dass die Chance einer Besserung durch trizyklische Antidepressiva gegenüber Plazebo bei 1,26 und durch SSRI gegenüber Plazebo bei 1,37 lag. 56–60% der Probanden respondierten auf aktive Behandlung, im Vergleich zu 42–47% auf Plazebo. Ein interessanter Nebeneffekt war, dass auch relativ niedrige Dosierungen (75–100 mg) von trizyklischen Antidepressiva wirksam waren.

Spontanremission

Welche »biologischen« Mechanismen könnten der Plazebowirkung zugrunde liegen? In diesem Zusammenhang werden v. a. die Spontanremissionen genannt. Eigentlich haben sie mit der Plazebowirkung nichts zu tun, weil bei einer spontanen Besserung per definitionem die therapeutische Intervention fehlen muss. Andererseits rückt allein schon die Existenz von spontanen Besserungen die auch von Medizinern immer wieder stillschweigend gemachte Annahme zurecht, Krankheiten besserten sich ausschließlich durch Medikamentenwirkung.

Wie könnten pathogene Mechanismen ohne pharmakologischen Einfluss aufgehoben werden und spontan heilen? Da sich der Beginn einer Spontanheilung nicht prognostizieren lässt, gibt es dazu keine systematischen Untersuchungen. Interessanterweise kann man auch hier aus Analysen von Zulassungsstudien entscheidende Hinweise bekommen: Stassen et al. (1993) stellten bei einer Betrachtung vieler gepoolter Daten von Zulassungsstudien für Antidepressiva fest, dass der Zeitgang der Besserung nicht nur für Antidepressiva mit ganz unterschiedlichen Wirkmechanismen völlig identisch war, sondern dass auch Patienten, die sich unter Plazebo besserten, genauso schnell aus ihrer Depression herauskamen wie diejenigen, die ihre Besserung unter »wirksamen« Antidepressiva erreichten. Natürlich besserten sich weniger Patienten auf Plazebo, aber wenn sie es taten, war der Zeitraum, in dem die Besserung erreicht wurde, derselbe wie bei den Verumgruppen.

Dies ist, wenn auch metaanalytisch gewonnen, die interessanteste Aussage zur Wirkungsweise von Plazebo. Interpretieren lässt sie sich nur auf eine Weise: Klinische Besserung ist Folge eines wahrscheinlich **»systemeigenen« Mechanismus**, der durch ganz unterschiedliche Mechanismen angestoßen werden kann – durch Antidepressiva, aber eben auch durch Plazebo. Hier wäre eine Synthese möglich: der gemeinsame Pfad therapeutischer Wirkung, der von der Gesamtheit therapeutischer Aktivitäten angesteuert wird, in den auch die Plazebowirkung mündet.

Neuronale Korrelate

Verfolgt man die Frage nach den biologischen Erklärungen der Plazebowirkung weiter, so liefern diejenigen biologischen Methoden wichtige Erkenntnisse, die den direktesten Einblick in die Funktionsweise des Gehirns erlauben – MRT und PET.

Eine hochinteressante Studie hat die neuronale Grundlage der **Plazebowirkung auf den Schmerz** untersucht (Wagner et al. 2004): Bei verschiedenen Schmerzarten zeigte sich, dass Plazebo die neuronale Antwort in für Schmerzreize reagiblen Hirnregionen reduziert. Die Größe der Reduktion entsprach der berichteten subjektiven Abschwächung der Schmerzempfindung. Als möglicher Mechanismus wird von den Autoren eine Veränderung der Erwartungsrepräsentanz im präfrontalen Kortex diskutiert, wodurch die Aktivität in den entsprechenden Regionen moduliert wird. Diese Befunde zeigen deutlich, dass sich für Schmerzempfindungen neuronale Korrelate der Plazebowirkung finden lassen.

Überraschender und möglicherweise relevanter für die Situation bei der Depression ist die **Plazebowirkung bei M. Parkinson** (De la Fuente-Fernandez et al. 2001). Es zeigte sich, dass es auch unter Plazebo zu einer Abnahme der Raclоprid-Bindung kam, was als Indikator für eine vermehrte Dopaminfreisetzung angesehen wird, denn Raclоprid konkurriert am Dopaminrezeptor mit Dopamin. Von den Autoren wird dies als Ausdruck der Erwartung eines therapeutischen Effekts und damit einer Belohnung interpretiert. Ein solcher Mechanismus wäre natürlich nicht für M. Parkinson spezifisch, sondern könnte auch bei anderen Störungen eine Rolle spielen, die mit einem ausgeprägten Krankheitsgefühl und damit einer positiven Erwartung bezüglich der Behandlung einhergehen.

26.1.4 Ethische Fragen

Parallel zu diesen Überlegungen wird eine ethische Plazebodiskussion geführt. Wählt man in einer der Internet-Suchmaschinen das Stichwort »Plazebo«, so finden sich vorwiegend **philosophische** Abhandlungen (z. B. Sullivan et al. 2005), die sich im Wesentlichen mit der Frage auseinandersetzen, ob es ethisch statthaft sei, kranke Menschen mit pharmakologisch nicht wirksamen Substanzen zu behandeln. Oft werden zumindest erhebliche Zweifel an der ethischen Zulässigkeit solchen Vorgehens geäußert. Erstaunlicherweise ist also das offiziell etablierte Vorgehen, medizinisch-pharmakologischen Fortschritt durch doppelblinde, plazebokontrollierte Studien in die klinische Anwendung zu überführen, an eine Praxis gebunden, die viele Menschen für ethisch bedenklich halten.

Vernetzung von finanziellen und klinischen Interessen

Natürlich hat der ethische Ansatz ganz andere Wurzeln als der wissenschaftliche. Er wird gespeist aus der nicht zu bezweifelnden Tatsache, dass medizinisches Handeln oft eben auch durch Interessen geleitet wird, die nicht dem Wohl und der Integrität des Einzelnen dienen. Der nachhaltigste Zweifel an der ethischen Korrektheit von Phamastudien liegt wahrscheinlich in ihrer engen Vernetzung mit finanziellen Interessen begründet. Plazebokontrollierte Pharmaprüfungen haben ja nicht nur die Interessen von Patienten und Wissenschaft im Blick, sondern führen im Fall einer positiven Prüfung durchaus auch zu beachtlichen finanziellen Gewinnen der Herstellerfirmen. Die Einschätzung, dass medizinisch motivierte Studien in der Größenordnung von Zulassungsstudien wesentlich durch die Dynamik des finanziellen Gewinns bestimmt sind, ist schon deswegen nicht von der Hand zu weisen, weil eine Pharmafirma die unglaublich kostenintensive Entwicklungsarbeit nie machen könnte, wenn das Management nicht auch einen erheblichen finanziellen Gewinn erwarten würde.

Dass die Vernetzung zwischen finanziellen und klinischen Interessen auch beim Einzelnen ein für die Öffentlichkeit kaum mehr durchschaubares Ausmaß erreicht, wurde kürzlich vom langjährigen Herausgeber des *New England Journal of Medicine* geäußert (Kassirer 2005). Solche dem hippokratischen Eid ganz offensichtlich entgegen laufenden Manifestationen ärztlichen Handelns haben die ethische Diskussion zu Recht immer wieder angefacht.

Solche Überlegungen mögen dazu beigetragen haben, dass sich die Pharmaprüfungen auch in 5. Revision der Deklaration von Helsinki wiederfinden:

> Die Vorteile, Risiken, Belastungen und die Wirksamkeit einer neuen Methode sollten getestet werden, gegen die **am besten begründeten** prophylaktischen diagnostischen und therapeutischen Methoden.

Dieser Satz wird v. a. dann zitiert, wenn es darum geht, einen randomisierten doppelblinden Vergleich einer neuen Substanz gegen Plazebo abzulehnen.

Vergleich mit Standardantidepressiva statt Plazebo

Welche Methoden sind nun »am besten begründet«? Der Einsatz von Plazebo wird deswegen für entbehrlich gehalten, weil man ja heute über eine Reihe von **bereits gegen Plazebo getesteten Substanzen** verfüge. Es genüge deshalb, eine neue Substanz gegen eine altbekannte zu testen, um den Patienten den Versuch mit einem »unwirksamen« Medikament zu ersparen. Auf den ersten Blick erscheint ein solches Vorgehen für die Patienten, die an einer Studie teilnehmen, tatsächlich vorteilhaft, weil sie ja wenigstens in dem Studienarm mit dem Standardantidepressivum

mit einer bereits als wirksam bewiesenen Substanz rechnen könnten. Dieser zunächst plausible Gedanke lässt außer Acht, dass die Ergebnisse von Zulassungsstudien ja keinen Vergleich in einem objektiven Datenraum gestatten, sondern stark von zeitbedingten Effekten abhängen.

Sehr klar setzt sich Möller (2004) mit dieser Argumentation auseinander und macht deutlich, dass sie einer genauen Überprüfung nicht standhalten kann. Der wesentliche Grund ist, dass nach dem vorgeschlagenen Verfahren Kollektive verglichen werden, die **nicht vergleichbar** sind. Patienten aus den 1950-er Jahren, an denen beispielsweise Imipramin erprobt wurde, fanden eine ganz andere Ausgangssituation vor als eine Population Depressiver in einer heutigen Zulassungsstudie. Die Gründe dafür könnten vielfältig sein, z. B. werden heute mehr Menschen als depressiv diagnostiziert als früher, auch dürfte das Ausmaß unspezifischer medikamentöser Vorbehandlung heute viel höher sein, was möglicherweise auch andere Response-Raten zur Folge hat. Außerdem gibt es viele Hinweise, dass Patienten heute – aus welchen Gründen auch immer – therapierefraktärer sind als damals. Die Auswahlkriterien bei Auswahl der Studienpopulation spielen eine entscheidende Rolle, und man kann davon ausgehen, dass diese Kriterien heute anders sind, als vor 10 oder 20 Jahren.

Zusammenfassend muss also sehr bezweifelt werden, ob ein Wirksamkeitsnachweis aus den 1960-er oder 1970-er Jahren auch heute noch das gleiche Ergebnis brächte, weswegen er natürlich heute nicht unbesehen übernommen werden kann. Allenfalls wäre es möglich, eine neue Substanz gegen Plazebo **und** Standartantidepressivum zu testen, was aber für die Studienpatienten keine Entlastung brächte und somit auf die gleiche ethische Kritik träfe.

Eine anderes Argument gegen den Vergleich mit Standardantidepressiva statt Plazebo betrifft den Konflikt zwischen den ethischen Interessen des an einer Untersuchung teilnehmenden depressiven Individuums und den später mit dem neuen Antidepressivum zu Behandelnden. Die Interessen Letzterer müssen besonders geschützt werden, weil sie gegen das nachvollziehbare wirtschaftliche Interesse meist internationaler Pharmafirmen stehen, die neue Substanzen heute nur noch mit höchsten Entwicklungskosten und einem beträchtlichen Risiko des Scheiterns einführen können. Vor diesem Hintergrund ist es entscheidend, dass eine neue Substanz tatsächlich nach möglichst harten Kriterien in ihrer Wirksamkeit abgesichert ist, und in wissenschaftlicher Hinsicht ist der harte Nachweis eben nach wie vor nur eine Prüfung gegen Plazebo.

Plazeboeinsatz bei schwer kranken Patienten

Entgegen dem vordergründig ethischen Postulat ist der Einsatz eines Plazeboarms auch bei schwersten körperlichen Störungen sinnvoll und durchaus im Interesse der Betroffenen. Ein Beispiel dafür ist der Gebrauch von **Kortikosteroiden bei Schädelverletzungen.** Kortikosteroide wurden während der letzten 30 Jahre bei dieser Indikation in großem Umfang gegeben, weil man annahm, dass sie die Letalität reduzierten. Das so genannte *MRC-CRASH Trial* sollte diesen Effekt unter doppelblinden, plazebokontrollierten Bedingungen an 20.000 Patienten untersuchen. Nachdem 10.008 Patienten eingeschlossen waren, beendete das Steering-Komitee die Studie, weil bereits bei dieser Zahl mit hoher Signifikanz deutlich wurde, dass das Letalitätsrisiko in der Kortikosteroidgruppe höher war (1052; 21,1% vs. 893; 17,9% Todesfälle, p = 0,0001) (Sauerland u. Maegele 2004).

Diese Untersuchung macht klar, dass der Common Sense medizinischen Wissens, der gerade bei schwer kranken Patienten das Richtige ganz zweifelsfrei zu wissen glaubt, eben oft nur auf Meinungen und nicht auf gut begründetem empirischem Wissen beruht. Im konkreten Fall ließ pharmakologisch gut begründbares Handeln die Möglichkeit gravierender und eine fraglich positive Wirkung relativierender Nebenwirkungen völlig außer Acht.

In Weiterführung dieses Gedankens kann man die Forderung aufstellen, plazebokontrollierte Studien sollten **gerade** bei schweren und mit hohen Risiken behafteten Störungen verpflichtend vor der Anwendung stehen, weil besonders schwer kranke Patienten ein hohes Risiko bezüglich Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen tragen.

In der Praxis ist diese Forderung v. a. bei den **nichteinwilligungsfähigen Patienten** besonders schlecht realisiert. Weil man sich der ethisch anspruchsvollen Diskussion einer Einwilligung durch stellvertretende Dritte, wie etwa Eltern oder Betreuer, nicht stellen mag, überantwortet man normale Kinder und Jugendliche, aber auch Minderbegabte und Demenzpatienten den letztlich viel fragwürdigeren Bedingungen des Heilversuchs. Konkret bedeutet das, dass wir diese Menschen von den Vorteilen einer an ihrer Population gesicherten Pharmakotherapie ausschließen. Möglicherweise wäre die Diskussion um die suizidalitätssteigernde Wirkung der SSRI bei Jugendlichen nie so ausgeufert, wenn wir über eine solidere Basis von plazebokontrollierten Studien auch bei Kindern und Jugendlichen verfügt hätten.

Neuerdings liegt eine Metaanalyse zu 23 Studien bei insgesamt 4582 Kindern und Jugendlichen vor (Hammad et al. 2006), und es zeigt sich, dass sich keiner der Patienten das Leben genommen hatte. Eine Analyse getrennt für verschiedene SSRI zeigte kein erhöhtes Risiko für suizidale Gedanken. Werden jedoch alle SSRI zusammen ausgewertet, ergibt sich im Durchschnitt ein um den Faktor 1,66 erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken; werden alle Antidepressivastudien zusammengefasst, erhöht sich der Risikofaktor auf 1,95. Erst vor dem Hintergrund eines so klar definierten Risikos lässt sich auch im konkreten Einzelfall eine rationale Abwägung der Vor- und Nachteile einer entsprechenden Behandlung machen.

26.2 Perspektiven

Die Tatsache, dass wir bei der Zulassung eines neuen Medikaments auf doppelblinde Untersuchungen angewiesen sind, ist wahrscheinlich z. T. durch die genetische Vielfalt der Patienten begründet. Wirkmechanismen, Pharmakodynamik und -kinetik sind genetischen Variationen unterworfen, die sich auf die konkrete klinische Effizienz einer Substanz in vielfältiger Weise auswirken. Bisher war es kaum möglich, diesen **Reichtum an pharmakogenetischen Alternativen** wissenschaftlich zufriedenstellend abzubilden. Also musste man an einer gut definierten Gruppe statistisch die Überlegenheit einer neuen Substanz beweisen. Allenfalls durch Bestimmungen der Wirkstoffkonzentration im Plasma konnten auf indirektem Wege *slow metabolizers* oder *fast metabolizers* identifiziert werden.

Gegenwärtig deutet sich eine Änderung dieser Situation an, und zwar in doppelter Weise (Holsboer 2001): im Zeitalter von *Proteomics* ist die Verknüpfung der genotypischen Information mit dem Phänotyp in greifbare Nähe gerückt. Bald wird es möglich sein, die Pathomechanismen in ihrer konkreten Realisierung zu identifizieren und nicht nur idealtypisch zu postulieren. Solche Pathomechanismen, wie eine Störung der Homöostase der Stresshormone oder Störungen im Bereich der Neuropeptide, können in ihrer konkreten Realisierung **im individuellen Patienten** beschrieben werden.

Allerdings eröffnen sich auch **neue Problemfelder**: Dies sind v. a. die ethischen Probleme, die sich aus der Kenntnis genetischer Individualitäten ergeben. Wenn es heute schon gang und gäbe ist, dass private Versicherer Patienten mit Depressionen von Lebensversicherungen ausschließen, wie wird sich das dann zugängliche, konkret beschriebene Erkrankungsrisiko schützen lassen?

Für die Pharmafirmen bedeutet dieser Wechsel eine enorme Herausforderung. Heute ist die Entdeckung eines therapeutischen Blockbusters das erklärte Ziel jedes großen Unternehmens. Wird sich die Pharmaindustrie auf die so ganz andere Pharmakotherapie, die auf den einzelnen zugeschnitten ist, einstellen können? Auf Dauer wäre ein solches Verfahren – losgelöst von den Unwägbarkeiten der plazebogestützten Evaluation, die oft kurz vor der Markterprobung, in letzter Minute, zum jähen Ende einer als erfolgreich angesehenen Substanz geführt hat – sicherlich für Patienten und Hersteller am sinnvollsten. Ob die Änderung der Strukturen, die auch mit hohen finanziellen Risiken einhergeht, realisierbar ist, wird sich erst noch zeigen. Bisher jedenfalls ist die Neigung der Industrie, sich an der Suche nach genetischen Markern für Krankheiten wie für pharmakologische Ansprechbarkeit zu beteiligen nicht sehr ausgeprägt.

Gelingt es, diese Probleme in den Griff zu bekommen, so könnte die Zukunft durch Behandlungsempfehlungen bestimmt sein, die auf den individuellen Patienten in der konkreten Expression seiner genetischen Pathologie zugeschnitten sind. Ziel ist dann nicht mehr die Behandlung von Patientenpopulationen mit statistisch ermittelten Response-Raten, sondern von Individuen, deren **spezifischer genetischer Pathomechanismus** identifiziert wurde und die entsprechend ihren ganz individuellen zellbiologischen Bedürfnissen behandelt werden könnten. Wenn dies erreicht würde, wäre Plazebo in der Tat weitgehend überflüssig.

Literatur

Andrews G (2001) Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy Br J Psychiatry 178: 192–194
Arrol B, Macgillivray S, Ogston S, Teid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I (2005) Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRI compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. Ann Fam Med 3: 449–456
De la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ (2001) Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo-effect in Parkinson's disease. Science 293: 1164–1166
Enserink M (1999) Can the placebo be the cure? Science 284: 238–240
Freud S (1975) Über Psychotherapie, 1905. In: Schriften zur Behandlungstechnik, S. Fischer, Frankfurt
Gründer G, Wong DF (2003) Die nächste Generation »atypischer« Antipsychotika: die Rolle der Positronen-Emissionstomographie. Fortschr Neurol Psychiatr 71: 415–420
Hammad TA, Laughren T, Racoosin J (2006) Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 63: 332–339
Holsboer F (2001) Antidepressant drug discovery in the postgenomic era. World J Biol Psychiatry 2: 165–177
Kassirer JP (2005) On the take. Oxford University Press, New York
Kirsch I, Sapirstein G (1998) Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. Prevent Treat 1(1): 1–17
Klein DF (1998) Listening to meta-analysis but hearing bias. Prevent Treat 1, article 0006c
Klerman GL (1986) Scientific and ethical considerations in the use of placebo controls in clinical trials in psychopharmacology. Psychopharmacol Bull 22: 25–29
Möller HJ (2004) Sind placebo-kontrollierte Studien als Wirksamkeitsnachweis von Antidepressiva nötig? Nervenarzt 75: 421–424
Sauerland S, Maegele M (2004) A CRASH landing in severe head injury. Lancet 364: 1291–1292
Shapiro AK, Morris LA (1978) The placebo effect in medical and psychological therapies. In: Garfield SL, Bergin AE (eds) Handbook of psychotherapy and behavioral change, 2nd edn. Wiley, New York, pp 369–410
Stassen HH, Delini-Stula A, Angst J (1993) Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. Eur Neuropsychopharmacol 3: 127–135
Sullivan M, Terman GW, Pech B et al; American Pain Society Ethics Committee (2005) APS position statement on the use of placebos in pain management. J Pain 6: 215–217
Wagner TD, Rilling JK, Smith EE et al (2004) Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. Science 303: 1162–1167
Wolfaardt UB, Reddon JR, Joyce AS (2005) Assesing the efficacy of antidepressants: the transactional paradigm. Med Hypotheses 64: 1229–1236

Substanzgruppen

27 Antidepressiva

Edith Holsboer-Trachsler und Florian Holsboer

27.1 Wirkmechanismen

Die Gruppe der Antidepressiva ist hinsichtlich ihrer chemischen Strukturen heterogen. Zahlreiche, noch in frühem Entwicklungsstadium befindliche Substanzen sind auf unterschiedliche Zielstrukturen und Wirkmechanismen gerichtet. Die heute klinisch gebräuchlichen oder in klinischen Zulassungsstudien erprobten Substanzen basieren auf der **Monoamin- oder Kortikosteroidrezeptor-Hypothese der Depression** (Manji et al. 2001; Holsboer 2000). Obwohl fast alle heute in der Klinik eingesetzten Antidepressiva den aus der Monoamin-Hypothese abgeleiteten Wirkmechanismen folgen, gibt es dennoch pharmakologische Unterschiede, die das klinische Profil der einzelnen Substanzen prägen.

Die Monoamin-Hypothese der Depression wurde aus dem pharmakologischen Befund abgeleitet, wonach Antidepressiva die Neurotransmission durch Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT) und Dopamin (DA) verstärken. Man leitete aus diesem Mechanismus ab, dass bei der Depression die Aktivität der monoaminergen Transmission vermindert ist. Bis heute ist diese Hypothese experimentell nicht bestätigt. Es muss auch hinterfragt werden, ob sich aus dem Wirkmechanismus eines Medikaments immer auf den pathologischen Wirkmechanismus einer Erkrankung schließen lässt.

Die wichtigsten Mechanismen der Antidepressiva sind die Wiederaufnahmehemmung des aus der präsynaptischen Nervenendigung freigesetzten Neurotransmitters, sodass an den postsynaptischen Rezeptoren höhere Aminkonzentrationen zu Verfügung stehen und damit über diese Aminrezeptoren ein stärkerer Effekt in das Zellinnere weitergeleitet werden kann. Dieser Effekt wird auch durch die **Monoaminoxidasehemmer** (MAOI) erzielt, durch die der mitochondriale Abbau der in die präsynaptische Nervenendigung wiederaufgenommenen Amine gehemmt wird. Damit wird die Menge der pro Puls aus den präsynaptischen Vesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzten Neurotransmitter erhöht. Die Tatsache, dass nicht die akute, sondern nur die chronische Gabe von Antidepressiva bei ausreichender Plasmakonzentration den gewünschten thymoleptischen Effekt hervorruft, weist darauf hin, dass neben der bereits nach kurzer Zeit erfolgten Wiederaufnahmehemmung noch zahlreiche nachgeschaltete Prozesse ablaufen müssen, um die klinische Wirkung zu entfalten.

Vermutlich sind Prozesse an den Rezeptoren der Zellmembran nur ein Aspekt. Nach Bindung an den Rezeptor wird eine ganze Serie von Mechanismen angestoßen, bei dem zyklisches AMP (cAMP) eine zentrale Rolle spielt. Durch Antidepressiva wird die cAMP-Konzentration zunächst erhöht. Hierdurch kommt es zur Phosphorylierung und Aktivierung eines Proteins, des *cAMP response element binding protein* (**CREB**), das im Zellkern eine Vielzahl von Genen reguliert, die mit antidepressiven Wirkmechanismen in Zusammenhang gebracht werden. Eines dieser Gene kodiert für den *brain-derived neurotrophic factor* (**BDNF**). Dieses Peptid soll eine wichtige Rolle bei der im Tierexperiment beobachteten Neurogenese in einem kleinen Abschnitt des Hippokampus, dem Gyrus dentatus, spielen.

Da dieser Prozess relativ lange Zeit benötigt und neuroradiologische Befunde auf eine Verkleinerung des Hippokampus bei Depression hingewiesen haben (Sheline et al. 1999), wurde der adulten Neurogenese als antidepressivem Wirkmechanismus lange Zeit große Beachtung geschenkt (Dranovski u. Hen 2006). Mittlerweile wurde aber gezeigt, dass zumindest der menschliche Kortex nicht zur Neurogenese in der Lage ist (Bhardwaj et al. 2006) und die Volumenschwankungen im Hippokampus von Patienten nicht notwendigerweise auf veränderte Neurogenese hinweisen. Ferner ist tierexperimentell gezeigt worden, dass die adulte Neurogenese in Mäusen durch Antidepressiva auch dann möglich ist, wenn CREB durch Mutagenese inaktiviert ist (Gur et al. 2007). Ein alternativer, bisher noch nicht erforschter Reaktionsweg könnte die Aktivierung von Proteinen aus der *Wnt*-Familie sein, die in der Entwicklung der Interaktion zwischen Nervenzellen eine große Rolle spielen. Diese Moleküle sind auch für die adulte Neurogenese im Hippokampus wichtig (Lie et al. 2005) und werden möglicherweise durch Antidepressiva reguliert (Yamada et al. 2005). Ungeachtet der noch bestehenden Unklarheiten deutet die **Neurogenese-Hypothese** aber in die richtige Richtung, da sie komplexe Anpassungsprozesse an die durch Antidepressiva angestoßenen Signalketten postuliert.

Die **Kortikosteroidrezeptor-Hypothese** besagt, dass Veränderungen der Funktion von Kortikosteroidrezeptoren eine wichtige pathogenetische Rolle spielen (Holsboer 2000). Die durch diese Funktionsänderung hervorgerufene Regulationsstörung führt zu vermehrter Freisetzung verschiedener Neuropeptide im zentralen Nervensystem, die eine Reihe von Verhaltensänderungen hervorrufen, welche in Analogie mit den Symptomen der Depression des Menschen stehen. Hier sind v. a. das Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) zu nennen, das in Tierexperimenten viele Symptome auslösen kann, die bei einer Depression vorkommen. Hierzu zählen

- erhöhte Ängstlichkeit,
- psychomotorische Auffälligkeiten,
- kognitive Einschränkungen,
- Schlafstörungen,
- vegetative Störungen und
- verminderte Nahrungsaufnahme.

Das für CRH kodierende Gen steht unter Kontrolle von Kortikosteroidrezeptoren, sodass deren Fehlfunktion mit erhöhter CRH-Freisetzung einhergeht. Auch BDNF steht unter der Kontrolle von Kortikosteroidrezeptoren, sodass sich zwischen der Neurogenese-Hypothese, der Monoa-

min-Hypothese und der Glukokortikosteroidrezeptor-Hypothese keine grundsätzlichen Widersprüche ergeben (Crochemore et al. 2005).

Gestützt wird die Kortikosteroidrezeptor-Hypothese vor allem durch klinische Beobachtungen, wonach in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten CRH erhöht ist und bei Patienten mit Depression zahlreiche periphere Indikatoren für **Stresshormonregulation** verändert sind. Auch der zeitliche Zusammenhang zwischen neuroendokriner Veränderung der Stresshormonachse und der depressiven Symptomatik deutet auf einen kausalen Zusammenhang hin: Unter Antidepressiva, entweder allein oder in Kombination mit anderen Psychopharmaka oder Gesprächstherapie, normalisiert sich das Stresshormonsystem wieder, und zwar eilt seine Normalisierung der psychopathologischen Besserung voraus (Ising et al. 2007). Umgekehrt besteht bei Patienten, die sich klinisch gebessert hatten, aber deren Stresshormonregulation pathologisch blieb, ein erhöhtes Rückfallrisiko. Diese Befunde legen einen Kausalzusammenhang zwischen Wirkmechanismen von Antidepressiva und Stresshormonregulation nahe. Die Entstehung stressinduzierter Erkrankungen kann als eine fehlerhafte Adaption an die Stressexposition interpretiert werden (de Kloet et al. 2005).

Dass sich die Effekte der Antidepressiva nicht auf ihre Wirkung an zellmembranständigen Rezeptoren für biogene Amine reduzieren lassen, geht allein schon aus der Tatsache hervor, dass sie in das Zellinnere eindringen können und dort eine Vielzahl biochemischer Prozesse auszulösen vermögen. Die kurz beschriebenen Phänomene der Antidepressiva an der Zellmembran und im Zellinneren zeigen, dass Antidepressiva vielfältige Effekte ausüben können und wir derzeit nicht zu beurteilen vermögen, ob alle diese Effekte bzw. welche von ihnen für die klinische Wirkung verantwortlich sind. Die beschriebenen Mechanismen machen auch verständlich, dass durch die kontinuierlichen Anpassungsprozesse des zentralen Nervensystems sowohl beim Wiederauftreten depressiver Episoden, aber auch durch die therapeutischen Interventionen Veränderungen herbeigeführt werden, die so gravierend sein können, dass eine bestimmte Therapieform bei einer wiederholten Erkrankungsphase nicht mehr so wirksam ist, wie es aus den Vorphasen bekannt war. Wie sehr äußere Faktoren auf das Therapieansprechen einwirken können, zeigen die leider nur wenigen Untersuchungen an eineiigen Zwillingen, die trotz identischem Genom nicht notwendigerweise auf das gleiche Antidepressivum in gleicher Weise reagieren.

27.1.1 Einteilung der Antidepressiva

Die ersten Substanzen mit antidepressiven Eigenschaften wurden vor ca. 50 Jahren – dank guter klinischer Beobachtung und der Bereitschaft, ein unerwartetes Ergebnis richtig zu interpretieren – mehr oder minder zufällig entdeckt (Kuhn 1957). Die trizyklischen Antidepressiva und die MAOI waren die beiden klassischen Substanzgruppen, welche fast 30 Jahre lang die medikamentöse Depressionsbehandlung dominierten. Die später entwickelten Antidepressiva waren zwar nicht besser wirksam, hatten aber weniger Nebenwirkungen und waren weniger toxisch. Mit der Entwicklung der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Ende der 1980-er Jahre gelang, was die Medikamentenverträglichkeit betrifft, tatsächlich ein Durchbruch in der Pharmakotherapie der Depression. Darüber hinaus erwiesen sich die SSRI nicht nur als wirksam bei depressiven Syndromen unterschiedlicher nosologischer Zuordnung, sondern auch bei anderen Störungen wie beispielsweise Angsterkrankungen, Zwangserkrankungen und Essstörungen.

Damit wurde deutlich, dass der Begriff Antidepressivum nur einen Teilaspekt der pharmakologischen Wirkung und der therapeutischen Potenz beschreibt. Antidepressiva sind somit eine strukturell und pharmakologisch heterogene Gruppe von Medikamenten, die nosologieübergreifend Störungen der Stimmung, des Antriebs und des Verhaltens verbessern können. Die verschiedenen Klassifikationssysteme für Antidepressiva basieren i. d. R. auf chemischen und/oder den bereits bekannten pharmakologischen Wirkprofilen und berücksichtigen somit nur einige Eigenschaften dieser Substanzen (Tab. 27.1).

Die frühere Einteilung der antidepressiven Substanzen bezog sich auf ihre **chemische Struktur**. Man unterschied die trizyklischen Antidepressiva (TZA), die in Analogie zum ersten Antidepressivum, dem Imipramin, entwickelt wurden. Diese Substanzen unterschieden sich durch chemische Veränderungen an der heterozyklischen Ringstruktur und/oder der Seitenkette. Eine strukturchemische Variante der TZA sind die tetrazyklischen Antidepressiva (Maprotilin und Mianserin). Bei beiden Substanzklassen handelt es sich zwar um Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, aber sie sind dennoch so genannte *dirty drugs*, weil sie unselektiv viele verschiedene Neurotransmittersysteme – z. B. Acetylcholin, Histamin, Glutamat und andere – beeinflussen.

Die Einteilung der später entwickelten chemisch heterogenen Antidepressiva orientiert sich nach deren **primärem Angriffspunkt im ZNS** (Benkert u. Hippius 2007). Hierbei handelt es sich um die folgenden Substanzklassen:

- selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) mit den Substanzen Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin,
- den selektiven Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI) Reboxetin,
- die kombinierten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) mit Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetin,

- die kombinierten selektiven Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) (Bupropion),
- die noradrenerg/spezifisch serotoninergen Antidepressiva (NaSSA) mit antagonistischer Wirkung an 5-HT_2- und 5-HT_3-Rezeptoren sowie α_2-Adrenozeptoren (Mirtazapin),
- die Monoaminoxidasehemmer (MAOI) mit den alten irreversiblen, nichtselektiven MAOI (Trancylcypromin, Phenelzin) und dem reversiblen selektiven Hemmer der Monoaminoxidase A (Moclobemid).

Tab. 27.1. Antidepressiva: Klassifikation und übliche Dosierung. (Nach WFSBP-Guidelines 2007; s. Bauer et al. 2007)

Generischer Name (alphabetisch)	Traditionelle strukturelle Klassifikation	Klassifikation gemäß neurochemischer Wirkung	Standarddosis (mg/d)
Agomelatin[a]		MT-Agonist	25–50
Amineptin			200–300
Amitriptylin	TZA		100–300
Amoxapin	TetraZA		100–400
Bupropion		NDRI	150–300
Citalopram		SSRI	20–40 (60)
Clomipramin	TZA		100–250
Desipramin	TZA		100–300
Dibenzepin	TZA		240–720
Doslepin	TZA		75–150
Dothiepin	TZA		100–300
Doxepin	TZA		100–300
Duloxetin		SSNRI	60–120
Escitalopram		SSRI	10–20
Fluoxetin		SSRI	20–60
Fluvoxamin		SSRI	100–200
Imipramin	TZA		100–300
Isocarboxazid			20–60
Lofepramin	TZA		140–210
Maprotilin	TetraZA		150–225
Mianserin	TetraZA		60–120
Milnacipran		SSNRI	100–200
Mirtazapin		NaSSA	15–45
Moclobemid		RIMA	300–600
Nefazodon	TetraZA		300–600
Nortriptylin	TZA		75–200
Paroxetin		SSRI	20–40 (60)
Phenelzin		MAOI	30–90
Protriptylin	TZA		20–60
Reboxetin		SNRI	8–12
Sertralin		SSRI	50–150
Setiptilin	TetraZA		3–6
Tianeptin			37,5
Tranylcypromin		MAOI	20–60
Trazodon		SARI	200–600
Trimipramin	TZA		100–300
Venlafaxin		SSNRI	75–375
Viloxazin			200–500

[a] Antidepressivum im Zulassungsprozess
MAOI Monoaminoxidasehemmer, *MT-Agonist* Melatoninrezeptoragonist, *SNRI* selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, *NaSSA* noradrenerges und spezifisch serotoninerges Antidepressivum, *NDRI* selektiver Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer, *RIMA* reversibler Monoaminoxidasehemmer A, *SARI* Serotoninantagonist/-wiederaufnahmehemmer, *SSNRI* selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, *SSRI* selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer, *TetraZA* tetrazyklische Antidepressiva, *TZA* trizyklische Antidepressiva

Schließlich ist noch **Nefazodon** zu erwähnen, obwohl es wegen in seltenen Fällen auftretender Lebertoxizität aus dem Handel genommen wurde. Diese tetrazyklische Substanz antagonisiert v. a. 5-HT_2-Rezeptoren und blockiert in geringem Ausmaß auch die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.

Davon zu unterscheiden sind Antidepressiva mit Wirkprinzipien, die hauptsächlich andere Neurotransmittersysteme und Rezeptorsysteme im ZNS beeinflussen, die zum Teil nicht bekannt sind. Dabei handelt es sich um **Trimipramin**, welches chemisch zwar ein TZA ist, aber keine Hemmung der Monoaminwiederaufnahme bewirkt, sondern antagonistische Eigenschaften an Histamin-, Acetylcholin-, 5-HT_2-, Dopamin- und α_1-adrenergen Rezeptoren zeigt. Ferner hat Trimipramin eine stark supprimierende Wirkung auf die Stresshormonfreisetzung.

Die antidepressive Wirkung von **Trazodon** wird ebenfalls nicht in erster Linie über seine nur schwache 5-HT-Wiederaufnahmehemmung erklärt, sondern über die antagonistischen Eigenschaften an 5-HT_2- und α_1-adrenergen Rezeptoren. **Tianeptin** ist eine antidepressiv wirksame Substanz, die zwar auf die Serotoninfreisetzung einwirkt, aber in entgegengesetzter Weise: Tianeptin ist ein Serotoninwiederaufnahmeverstärker. Ob seiner antidepressiven Wirkung andere Mechanismen, z. B. auf dem glutamatergen System, zugrunde liegen, ist noch ungeklärt.

Bei **Agomelatin** handelt es sich um eine Substanz mit einem neuen Wirkmechanismus, welcher nicht nur auf dem direkten Einfluss auf die monoaminergen Neurotransmittersysteme beruht. Dieses erste und bisher einzige **melatoninerge Antidepressivum** zeigt einen starken Agonismus an beiden bekannten Melatoninrezeptoren (MT_1 und MT_2) und einen Antagonismus an den 5-HT_{2C}-Rezeptoren.

Der Wirkmechanismus von **Hypericum-Extrakten** als Vertreter der antidepressiv wirksamen Phytopharmaka beruht nach bisherigen Untersuchungen in erster Linie auf einer Modulation von Ionenkanälen, neben der Wiederaufnahmehemmung von 5-HT, NA, DA, GABA und Glutamat und gleichzeitiger Steigerung der Sekretion von GABA, Aspartat und Glutamat. Dieses Profil entspricht damit keiner der bislang bekannten antidepressiven Substanzen.

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva

Die gemeinsame Eigenschaft dieser Substanzen, mit Ausnahme von Trimipramin, ist die **Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin mit unterschiedlicher Präferenz**. Daneben beeinflussen die TZA eine

Vielzahl anderer Neurotransmittersysteme mit entsprechenden Rezeptorblockaden. Viele der unerwünschten Effekte der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva lassen sich damit erklären.

Aufgrund des günstigeren **Nebenwirkungsprofils** sind die SSRI und andere neue Antidepressiva den TZA überlegen. Für die TZA wurde allerdings von einigen Autoren ein leichter Wirksamkeitsvorteil bei schweren Depressionen gesehen (Anderson 2000). Bei ausgeprägten Nebenwirkungen kann prinzipiell auch später auf die neueren Antidepressiva, die meist keine oder nur wenig ausgeprägte Effekte auf andere für die Nebenwirkungen verantwortliche Transmittersysteme besitzen, umgestellt werden. Der Nutzen von TZA ist bei leichten depressiven Episoden umstritten. Bei Depressionen als Komplikation einer körperlichen Erkrankung sind TZA wegen ihrer Nebenwirkungen nicht zu empfehlen.

Unter den unerwünschten Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System ist die orthostatische Hypotonie bei älteren Patienten v. a. wegen der Sturzgefahr ein Problem, ebenso die Verstärkung von Reizleitungsstörungen bei kardialer Vorschädigung. Weiterhin sind trizyklische Substanzen bei Glaukom, Pylorusstenose, Prostatahypertrophie und Reizleitungsstörungen sowie Herzinsuffizienz v. a. wegen ihrer **anticholinergen Wirkung** nur mit Vorsicht anzuwenden. Schließlich sind trizyklische Antidepressiva mit Ausnahme von Lofepramin und Mianserin (das seiner chemischen Struktur zufolge als tetrazyklisch klassifiziert wird, aber einem TZA entspricht) bei Überdosierung toxisch, und ihre Verordnung bei selbstmordgefährdeten Patienten bei ambulanter Behandlung ist risikoreich. Insbesondere diese Sicherheitsaspekte und störenden Nebenwirkungen unterscheiden die trizyklischen Antidepressiva von den neuen mehr oder minder selektiven Substanzen.

Sowohl die chemische Struktur von **Trimipramin** wie auch sein pharmakodynamisches Wirkprofil rechtfertigen die Klassifizierung als **atypisches trizyklisches Antidepressivum.** Trimipramin ist eine »Zwittersubstanz«, denn sie weist nicht nur den Iminodibenzylring von Imipramin auf, sondern auch die Seitenkette des Antipsychotikums Levomepromazin. Im Gegensatz zu den TZA entfaltet Trimipramin seine Wirkung nicht über die Monoamin-Wiederaufnahmehemmung oder die postsynaptische Veränderung der Empfindlichkeit der adrenergen Rezeptoren. Das Rezeptorbindungsverhalten gleicht dem atypischen Antipsychotikum Clozapin mit Affinität für D_2-Dopaminrezeptoren und 5-HT_2-Rezeptoren. Trimipramin unterscheidet sich auch hinsichtlich seiner Wirkung auf die Schlafstruktur, indem es den REM-Schlaf – im Gegensatz zu fast allen anderen Antidepressiva – nicht supprimiert. Ferner ist der antidepressive Wirkmechanismus über die Stressregulation für Trimipramin gut dokumentiert. In klinischen Studien bewirkte Trimipramin eine Dämpfung des überaktiven Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-System) (Holsboer-Trachsler et al. 1991; Hatzinger et al. 2002). Diese besonderen Eigenschaften begründen vermutlich die Vielseitigkeit der psychotropen Wirkqualitäten mit guten Ergebnissen bei wahnhafter Depression (Künzel et al., persönliche Mitteilung), bei schizophrenen Psychosen, bei Manie sowie bei primärer Insomnie (Bender et al. 2003; Hohagen et al. 1994).

Monoaminoxidasehemmer

Die klassischen MAOI blockieren unselektiv und irreversibel die Monoaminoxidase (MAO), und die Wiederherstellung der Enzymaktivität kann nur über die Neusynthese erfolgen (Youdim et al. 2006). Deshalb sind die klassischen MAOI mit erheblichen Nebenwirkungen belastet, v. a. was den Abbau von Substanzen, die mit der Blutdruckregulation interagieren, betrifft. So können diese Substanzen das in vielen Nahrungsmitteln (Käse, Rotwein) vorkommende **Tyramin** potenzieren und lebensgefährliche hypertone Krisen auslösen. Bei der Einnahme von irreversiblen unselektiven MAOI wie Tranylcypromin muss daher unbedingt eine Diät eingehalten werden, die wegen der lang anhaltenden Wirkung auch noch während einer Woche nach Absetzen des Medikaments fortgeführt werden muss.

Die gleichzeitige Gabe von MAOI mit überwiegenden oder selektiven 5-HT-Wiederaufnahmehemmern ist wegen der Gefahr eines zentralen Serotoninsyndroms unbedingt zu vermeiden. Bei **Kombinationsbehandlungen** bestehen absolute Kontraindikationen für SSRI, Clomipramin, Venlafaxin sowie 5-HT_1-Agonisten (z. B. Sumatriptan) zur Migränetherapie. Bei einem Wechsel des Antidepressivums müssen die irreversiblen MAOI mindestens zwei Wochen vor Beginn einer Therapie mit einem überwiegenden oder selektiven 5-HT-Wiederaufnahmehemmer abgesetzt werden. Umgekehrt muss aus Sicherheitsgründen ein zeitlicher Abstand von mindestens einigen Tagen nach einer Therapie mit einem SSRI oder SSNRI (mindestens fünf Halbwertszeiten; bei Fluoxetin mindestens fünf Wochen) eingehalten werden.

Im menschlichen Gehirn kommt die MAO im Wesentlichen in zwei Formen vor, der MAO vom Typ A (MAO-A) und vom Typ B (MAO-B), wobei für den antidepressiven Wirkungseffekt die MAO-A wichtiger ist. Aus diesen Gründen wurden in den letzten Jahren selektiv wirkende reversible MAO-A-Hemmer (**RIMA**: *reversible inhibition of MAO-A*; Moclobemid) entwickelt und eingeführt. Diätvorschriften müssen bei diesen Substanzen kaum beachtet werden. Die Reversibilität der Hemmung bringt außerdem den Vorteil, dass die MAO nach Absetzen sofort wieder zur Verfügung steht und nicht erst neu synthetisiert werden muss. Zudem fehlen anticholinerge und antihistaminerge Wirkungen. Die RIMA sind in puncto Wirksamkeit mit den TZA und den SSRI vergleichbar und haben wegen des besseren Verträglich-

keitsprofils die klassischen MAOI weitgehend verdrängt (Lotufo-Neto et al. 1999). Die Indikationsgebiete für Moclobemid sind depressive Syndrome und die soziale Phobie (Angst u. Stabl 1992).

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Die Entwicklung dieser biochemisch selektiv auf das serotoninerge System wirkenden Substanzen basiert auf der Annahme, dass die Wirkungen auf die anderen Transmittersysteme nicht zum therapeutischen Ansprechen, sondern nur zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate beitragen. Der Wirkungsnachweis wurde in zahlreichen kontrollierten Studien sowohl in der Akutbehandlung der Depression als auch in der Erhaltungstherapie und für Sertralin (Lepine et al. 2004) in der Rezidivprophylaxe erbracht. Dabei sind die einzelnen SSRI in ihrer antidepressiven Wirksamkeit mit den klassischen Standardantidepressiva vergleichbar und unterscheiden sich untereinander prinzipiell nicht in ihrer Effizienz (Anderson 2000). Bei hospitalisierten Patienten waren allerdings die TZA wirksamer (Anderson 1998). Die meisten SSRI haben sich auch in der Akut- und Erhaltungstherapie von Angsterkrankungen und Zwangsstörungen sowie bei Essstörungen bewährt.

Seit kurzem ist mit **Escitalopram** ein neuer SSRI verfügbar, ein *S*-Enantiomer von Citalopram. Die Selektivität dieses SSRI bezüglich der Inhibition des 5-HT-Transporters ist größer als bei allen anderen Substanzen. Effizienz und Verträglichkeit sind gleich gut beschrieben, wobei einige Daten darauf hinweisen, dass die Wirkung von Escitalopram im Vergleich zu Citalopram früher eintritt (Gorman et al. 2002). Des Weiteren belegen einige Studien auch bei schwer ausgeprägten Depressionen, allerdings im ambulanten Rahmen, eine überlegene Wirksamkeit von Escitalopram im Vergleich zu anderen SSRI und eine mit Venlafaxin vergleichbare Wirksamkeit (Llorca et al. 2005; Bielski et al. 2004). Auch in der Rückfallprophylaxe erwies sich Escitalopram als wirksam und sicher. Die Indikationen von Escitalopram für Angst- und Zwangserkrankungen sind ebenfalls durch Studien gut begründet (Allgulander et al. 2005; Montgomery et al. 2005; Stein et al. 2007).

Im Vergleich zu den TZA gelten die SSRI als besser verträglich, da sie keine anticholinergen Effekte, keine Kardiotoxizität und keine orthostatische Hypotonie verursachen und bei Überdosierung wesentlich ungefährlicher sind. Hinsichtlich Letalität bei Überdosierung sind die SSRI den TZA überlegen. Häufig genannte **Nebenwirkungen** aufgrund der serotoninergen Stimulation der verschiedenen Subtypen des 5-HT-Rezeptors sind Nausea und Erbrechen (5-HT_3), Kopfschmerzen, Diarrhö (5-HT_4), Schlafstörungen (5-HT_5) sowie Angst- und Unruhezustände (5-HT_2). Daneben können sexuelle Dysfunktionen (5-HT_2) mit Libidoverlust, Impotenz und Anorgasmie auftreten. Selten, aber sehr beeinträchtigend sind extrapyramidale Nebenwirkungen wie Parkinsonismus, Akathisie oder Dystonien. Die Medikation muss in solchen Fällen abgesetzt werden. Ebenfalls selten wurde von Bradykardien, von Hyponatriämien und/oder Syndromen der inadäquaten Sekretion von Vasopressin (SIADH) berichtet. Eine suizidalitätsverstärkende bzw. -auslösende Wirkung wurde oft diskutiert, konnte jedoch in Metaanalysen nicht bestätigt werden (Bridge et al. 2007).

Da die Antriebssteigerung vor der Stimmungsaufhellung einsetzen kann und SSRI keine nennenswerten sedierenden Effekte besitzen, sollte v. a. bei agitierten, depressiven Patienten oder bei Auftreten von ausgeprägten Schlafstörungen zusätzlich ein Benzodiazepin bzw. ein Hypnotikum oder im Einzelfall auch ein atypisches Antipsychotikum zum Einsatz kommen und die Therapie in den ersten Wochen engmaschig überwacht werden. Aufgrund des insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofils werden SSRI häufig bei ambulanten Behandlungen oder zur antidepressiven Therapie bei internistischen Risikopatienten eingesetzt (Lespérance et al. 2007). Wegen der Möglichkeit eines **SSRI-Entzugssyndroms** sollte das Medikament vorsichtshalber schrittweise abgesetzt werden. Höhere Dosen und lange Therapiedauer sowie kurze Halbwertszeiten erhöhen das Risiko eines Absetzsyndroms mit Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Nausea, Lethargie, Schlafstörungen und affektive Symptome (Bauer et al. 2002).

Von erheblicher klinischer Relevanz sind die **pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften** der SSRI. Verschieden lange Halbwertszeiten beeinflussen die Steuerbarkeit bei Dosisänderungen und Medikamentenwechsel. Das Interaktionspotenzial mit anderen Pharmaka hängt von der verschiedenartigen Beeinflussung des Cytochrom-P450-Enzymsystems der Leber ab (Kirchheiner u. Brockmöller 2005). Damit können Plasmaspiegel anderer Pharmaka durch die SSRI in unterschiedlichem Ausmaß erhöht werden, was bei Kombinationstherapien beachtet werden muss. Bei Sertralin, Citalopram und Escitalopram sind diese Interaktionsmechanismen am geringsten ausgeprägt (Preskorn 1997) (◘ Tab. 27.2).

Die gefährlichste Nebenwirkung und Medikamenteninteraktion stellt das **Serotoninsyndrom** dar. Es kann nur in einem milden Ausmaß auftreten, in sehr seltenen Fällen kann es aber auch einen tödlichen Ausgang nehmen. Die meisten Fälle mit schwerem Ausgang wurden im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen MAOI-Therapie berichtet, weshalb diese Kombination absolut zu vermeiden ist. Bei einer Umstellung der Therapie von einem SSRI auf einen MAOI muss daher auch eine Wash-out-Phase von mindestens zwei bzw. fünf Wochen bei Fluoxetin eingehalten werden (Schatzberg et al. 2006).

Selektive Noradrenalin-wiederaufnahmehemmer

Reboxetin ist der bisher einzige selektive SNRI, der zur Depressionstherapie zugelassen wurde (Burrows et al.

Tab. 27.2. Pharmakologische Eigenschaften der SSRI und Bedeutung der P450-Cytochrome für die Therapie. (Nach Stahl 2005 und *Canadian Guidelines* 2001)

	Pharmakokinetik				Cytochrom P450				Dosisanpassung			
	Aktiver Metabolit	$t_{1/2}$	$t_{1/2}$ Metabolit	Protein-bindung	1A2	2C19	2D6	3A4	Ältere Patienten	Nieren-insuffizienz	Leber-insuffizienz	Wash out bei Wechsel auf MAOI
Fluvoxamin	–	15–22 h	–	77%	+++	++	+	++	nein	nein	ja	2 W
Fluoxetin	+	4–6 d	4–16 d	95%	+	+	+++	+	(ja)	nein	ja	5 W
Paroxetin	–	7–65 h	–	95%	+	+	+++	+	ja	ja	ja	2 W
Citalopram	+	33 h	33 h	50–80%	–	–	+	–	ja	(ja)	(ja)	2 W
Escitalopram	+	30 h	30 h	<80%	–	–	–	–	ja	(ja)	(ja)	2 W
Sertralin	+	23 h	66 h	99%	+	+	+	+	nein	nein	ja	2 W

t½ Halbwertszeit
+++ starker Einfluss, ++ mäßiger Einfluss, + schwacher Einfluss, – klinisch nicht relevant

1998). Er besitzt keine Affinitäten für muskarinisch-cholinerge, α_1-adrenerge oder histaminerge Rezeptoren. Damit verfügt die Substanz über ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Zudem sind die Cytochrom-P450-Oxidaseenzyme der Leber nicht am Metabolismus von Reboxetin beteiligt, womit eine geringe Wechselwirkung mit anderen Medikamenten zu erwarten ist. In größeren klinischen Studien zeigte sich eine mit Standardantidepressiva vergleichbare antidepressive Wirksamkeit in der Akutbehandlung und Erhaltungstherapie von Depressionen (Hajos et al. 2004). Die häufigsten **Nebenwirkungen** sind Schlafstörung, Schwitzen und Orthostase, selten kann bei Männern durch eine noradrenerg bedingte Erhöhung des Sphinktertonus eine Dysurie bzw. Harnretention auftreten. Wegen seiner antriebssteigernden Wirkung wird Reboxetin gerade auch bei verstärkter Tagesmüdigkeit eingesetzt.

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Zu dieser Substanzgruppe zählen Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetin. Bei Venlafaxin dominiert die Hemmung der Serotonin- gegenüber der Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme. Andere Transmitter und Rezeptorsysteme werden dabei kaum beeinflusst. Die Effektivität dieser Substanzen für die akute Depressionsbehandlung entspricht der von klassischen TZA und SSRI (Thase et al. 2001) und erwies sich in vielen Studien bei schweren Formen besser als SSRI (Stahl 2005). Ferner zeigte sich bei forcierter Dosissteigerung ein frühzeitigerer Wirkungseintritt (Benkert et al. 1997).

Gut untersucht sind die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von **Venlafaxin**. Sowohl als Erhaltungstherapie (Entsuah et al. 1996; Schweitzer et al. 2001) wie auch für die Rezidivprophylaxe belegen mehrere Studien gute Wirksamkeit (Montgomery et al. 2004a; Kornstein 2006). Ebenfalls für die Angsterkrankungen wie generalisierte Angststörung, die Panikstörung mit/ohne Agoraphobie und die soziale Phobie belegen zahlreiche Studien gute Effekte. Im Vergleich zu klassischen trizyklischen Antidepressiva wie Clomipramin und Imipramin erwies sich Venlafaxin auch als besser verträglich. Dagegen fand sich gegenüber den neuen Antidepressiva eine etwa vergleichbare Verträglichkeit. Das Gesamtnebenwirkungsprofil von Venlafaxin entspricht etwa dem der SSRI. Schwindel, Übelkeit und sexuelle Funktionsstörungen sind die am häufigsten berichteten **Nebenwirkungen** (Stahl 2005). Eine selten beobachtete Blutdrucksteigerung bei höheren Dosierungen setzt regelmäßige Blutdruckkontrollen voraus. Dosisreduktionen müssen wegen möglicher Absetzsymptome in kleinen Schritten erfolgen.

Milnacipran hemmt wie Venlafaxin die Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme und besitzt keine Affinität für Neurotransmitterrezeptoren, sodass α-adren-

erge, muskarinisch-cholinerge oder histaminerge Nebenwirkungen entfallen. Die Wirksamkeit von Milnacipran wird als gleichwertig derjenigen der SSRI beschrieben (Papakostas u. Fava 2006).

Duloxetin ist das neueste der dual wirkenden Antidepressiva. Es unterscheidet sich von den anderen SSNRI durch eine stärkere Wiederaufnahmehemmung und ein balancierteres Verhältnis zwischen NA- und 5-HT-aufnahmehemmenden Effekten. Duloxetin zeigte sich in klinischen Studien bei allen Schweregraden und Ausprägungen der Depression als wirksam (Nemeroff et al. 2002; Malinckrodt et al. 2005). Die Substanz scheint ähnlich wie die anderen SSNRI einen besonders positiven Einfluss auf prognostisch ungünstige schmerzhafte körperliche Symptome der Depression zu haben. Bei dieser Indikation scheint Duloxetin den SSRI überlegen zu sein (Malinckrodt et al. 2003). Dies erhöht möglicherweise die Aussicht, die Remissionsraten und die Langzeitprognose der Patienten zu verbessern.

Duloxetin ist in einigen Ländern auch für andere Indikationen (Harninkontinenz sowie diabetische periphere Neuropathie) zugelassen. Als häufigste **Nebenwirkungen** wurde Übelkeit genannt. Das kardiovaskuläre Verträglichkeitsprofil ist gut, v. a. fanden sich weder EKG-Veränderungen noch ein klinisch relevanter Einfluss auf Blutdruck und Herzfrequenz. Der unerwünschte Einfluss auf die Sexualfunktion war gering, und weder relevante Gewichtszunahme noch Miktionsprobleme oder Harnretention wurden berichtet. Die Metabolisierung von Duloxetin erfolgt über das Cytochrom-P450-System (2D6 und 1A). Dies kann zu Interaktionen mit Präparaten, die Substrate dieses Enzyms sind (u. a. die meisten Antidepressiva), führen. Besonders in der Kombination mit Fluvoxamin besteht die Gefahr einer serotoninergen Überstimulierung, sodass von einer Kombination von Duloxetin mit Fluvoxamin abzuraten ist.

Noradrenerge und spezifisch serotoninerge Antidepressiva

Von dieser Substanzgruppe wird bisher nur **Mirtazapin** klinisch eingesetzt. Mirtazapin bewirkt eine Erhöhung der noradrenergen und serotoninergen Transmission über eine Blockade von präsynaptischen α_2-Autorezeptoren auf noradrenergen und serotoninergen Neuronen sowie von α_2-adrenergen Heterorezeptoren an 5-HT-terminalen Endigungen. Das Antidepressivum wird als noradrenerg und spezifisch serotoninerg (NaSSA) klassifiziert. Der serotoninerge Mechanismus besteht in der Blockade der 5-HT_2- und 5-HT_3-Rezeptoren auf den serotoninergen Neuronen und der damit verbundenen Verstärkung der serotoninergen Transmission über die 5-HT_1-Rezeptoren. Mirtazapin beeinflusst kaum 5-HT_1, adrenerge oder muskarinerge Rezeptorsysteme, besitzt aber eine starke Affinität für histaminerge Rezeptoren. Klinisch entsprechen diese biochemischen Wirkungen einem günstigen Verträglichkeitsprofil hinsichtlich anticholinerger Nebenwirkungen und Sedation.

In mehreren Studien wurde die Effektivität von Mirtazapin in der Akutbehandlung, der Erhaltungstherapie und der Rezidivprophylaxe der Depression nachgewiesen, mit deutlich besserem Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu den klassischen TZA (Anttila u. Leinonen 2001; Kasper 1995; Benkert et al. 2000). An **Nebenwirkungen** wurde hauptsächlich Schwindel, Sedation, Mundtrockenheit und eine dem Restless-Legs-Syndrom ähnliche Bewegungsstörung im Schlaf berichtet. Besonders zu beachten ist die Appetit- und Gewichtszunahme, die bei einigen Patienten erheblich sein kann. Im Gegensatz zu den SSRI wurden unter Mirtazapin selten Nausea, Erbrechen, Diarrhö und Schlafstörungen beobachtet. Bei Überdosierungen, meist in suizidaler Absicht, wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Vitalparameter beobachtet. Die initiale Sedierungspotenz, welche weitgehend auf den Histamin-1(H_1)-Rezeptorantagonismus zurückzuführen ist, kann bei ängstlich-angespannten depressiven Patienten sowie zur Schlafregulation bei depressiver Insomnie eingesetzt werden. Es gibt Hinweise, wonach dieser Effekt ebenso wie die Appetitsteigerung bei höheren Dosierungen weniger ausgeprägt ist. In Studien zum Vergleich des Wirkungseintritts von Mirtazapin mit SSRI und Venlafaxin wurden Vorteile beschrieben (Benkert u. Hippius 2007).

Serotoninantagonisten/ Serotoninwiederaufnahmehemmer

Trazodon wirkt hauptsächlich als Antagonist von postsynaptischen 5-HT_{2A}-Rezeptoren und etwas weniger stark als SSRI. Die Substanz wird deshalb aufgrund dieses besonderen pharmakologischen Wirkmechanismus auch als erster Vertreter der SARI-Antidepressivagruppe bezeichnet (SARI: *serotonin antagonist/reuptake inhibitor*) (Stahl 2000). Durch die postsynaptische Blockade der 5-HT_{2A}-Rezeptoren wird die 5-HT_{1A}-vermittelte serotoninerge Neurotransmission spezifisch verstärkt. Die in klinischen Studien beobachtete gute Wirkung auf Schlafstörungen und Angstsymptomatik dürfte mit diesem spezifischen Wirkmechanismus zusammenhängen (Saletu-Zyhlarz et al. 2003).

Da Trazodon hauptsächlich als Antagonist von postsynaptischen 5-HT_{2A}-Rezeptoren und weniger stark als Serotoninwiederaufnahmehemmer wirkt, findet sich im Vergleich zu den SSRI ein günstigeres **Nebenwirkungsprofil** hinsichtlich Schlafstörungen, Angstzuständen oder sexuellen Dysfunktionen. Die Affinität von Trazodon für α_1- und α_2-adrenerge Rezeptoren ist vermutlich die Grundlage der günstigen Wirkung auf erektile Dysfunktionen, aber andererseits auch verantwortlich für das gelegentliche Auftreten von Orthostase-Problemen. Die Wirkung von Trazodon auf die α_1- und α_2-Andrenozeptoren kann nicht nur erektile Dysfunktion günstig beein-

flussen, sondern in seltenen Fällen (1:100.000) auch zu Priapismus führen. Wegen der fehlenden Blockade der Ionenkanäle besteht unter Trazodon weniger die Gefahr für kardiale Nebenwirkungen als unter trizyklischen Antidepressiva. Die H_1-Rezeptoren werden nur geringfügig blockiert, und im Unterschied zu den TZA weist Trazodon keine anticholinergen Nebenwirkungen auf.

Da Trazodon ein Substrat der CYP450-Isoenzyme (CYP3A4 und CYP2D6) ist, müssen Interaktionen mit anderen Medikamenten, z. B. β-Blockern, beachtet werden (▶ Kap. 16, 59). Das pharmakologische Profil von Trazodon scheint speziell geeignet für Patienten mit Depression, bei denen eine Schlafverbesserung, Anxiolyse sowie die Erhaltung der Sexualfunktion und Gewichtsneutralität erwünscht ist.

Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer

Bupropion ist die bisher einzige Substanz mit diesem selektiven Wirkmechanismus. In Europa ist Bupropion bereits seit vielen Jahren zur Raucherentwöhnung registriert. In Deutschland ist die Substanz neu seit 2007 auch als Antidepressivum zugelassen, während Bupropion in den USA bereits seit fast 20 Jahren bei dieser Indikation eingesetzt wird. Eine Reihe von präklinischen Studien zeigt, dass der hauptsächliche Wirkmechanismus über die Blockade des Dopamin- und Noradrenalintransporters vermittelt wird. Die MAO wird nicht inhibiert, und die Substanz bindet nicht an postsynaptische histaminerge, α- oder β-adrenerge Rezeptoren. Auch die Rezeptoren, an die Serotonin, Dopamin oder Acetylcholin binden, werden nicht beeinflusst (Fava et al. 2005).

Zahlreiche Studien weisen eine den SSRI vergleichbare antidepressive Wirksamkeit nach (Fava et al. 2005; Thase et al. 2005). Eine plazebokontrollierte Studie belegt eine erfolgreiche Rückfallprophylaxe über den Zeitraum eines Jahres (Weihs et al. 2002), aber nur bei unipolarer Depression. **Nebenwirkungen** wie Benommenheit, Gewichtszunahme, sexuelle Dysfunktion und Absetzsymptomatik treten im Vergleich zu den serotoninerg wirksamen Antidepressiva (SSRI und SSNRI) deutlich weniger auf. Das Verträglichkeitsprofil ist gut, die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Nausea, innere Unruhe, Schlafstörungen, Obstipation und Benommenheit. Bei höheren Tagesdosierungen über 300 mg kann es zu erheblicher Krampfneigung kommen. In der galenischen Zubereitung einer Retardform ist dieses Risiko viel geringer.

Melatoninrezeptoragonisten und selektive Serotoninrezeptorantagonisten

Agomelatin ist eine Substanz mit neuartigem Wirkmechanismus, der neben der Blockade von 5-HT_{2C}-Rezeptoren die beiden Melatoninrezeptoren MT_1 und MT_2 stimuliert. Die antidepressive Wirksamkeit wird einerseits durch die Normalisierung zirkadianer Rhythmen via melatoninerge Effekte und andererseits durch den 5-HT_2-Antagonismus erklärt (Zlotos 2005; Millan et al. 2003; Tenn u. Niles 1997).

Durch dieses neuartige pharmakologische Profil treten unter Agomelatin diejenigen Nebenwirkungen, die bei Aktivierung der monoaminergen Neurotransmission entstehen, nicht auf. In direkten Vergleichsstudien mit anderen Antidepressiva zeigte Agomelatin eine ebenso gute Wirksamkeit, jedoch mit einem besseren **Verträglichkeitsprofil** (Kennedy u. Emsley 2006; Loo et al. 2002). Es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen des Gewichts oder der kardiovaskulären Parameter einschließlich EKG sowie der sexuellen Funktion beobachtet. Sämtliche anderen Nebenwirkungen, insbesondere auch Absetzsymptome, waren denen von Plazebo vergleichbar (Montgomery et al. 2004b). Schlafstörungen wurden ebenso gebessert wie die Tagesvigilanz. Diese subjektiven Effekte wurden im Schlaflabor durch polysomnographische Messungen objektiviert. Es bestehen auch Hinweise für anxiolytische Eigenschaften (Olie u. Emsley 2005). Agomelatin wird durch das Cytochrom-Enzym CYP1A2 abgebaut, deshalb muss die Kombination mit anderen Substanzen, die ebenfalls CYP1A2-Substrate sind, unbedingt vermieden werden.

Phytopharmaka

Standardisierte **Johanniskrautextrakte** gehören zu den wissenschaftlich am besten erforschten pflanzlichen Präparaten und zu den am häufigsten verwendeten und verschriebenen Heilpflanzenprodukten v. a. in Deutschland. Der Stellenwert der Johanniskrautpräparate in der Therapie der depressiven Erkrankungen ist trotz vieler klinischer Studien kontrovers. In den letzten zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche klinische Studien mit standardisierten Johanniskrautpräparaten sowohl plazebokontrolliert als auch im Vergleich mit synthetischen Antidepressiva durchgeführt. Die Gesamtergebnisse zeigen mehrheitlich eine Überlegenheit von Johanniskrautextrakten gegenüber Plazebo und eine mit den Erfolgsraten der übrigen Antidepressiva vergleichbare Wirksamkeit bei leichten bis mittelschweren Depressionen (Delini-Stula et al. 2002; Kasper 2001). Für die Behandlung von schweren Depressionen und auch für die Rezidivprophylaxe gibt es keine Daten, die hier den Einsatz von Johanniskrautextrakten rechtfertigen würden (Linde et al. 2005).

Das **Nebenwirkungsprofil** ist nicht nur im Vergleich zu den alten Antidepressiva, sondern auch gegenüber den neueren günstig. So fehlen kardiotoxische und kardiovaskuläre Effekte, auch anticholinerge Wirkungen, Sexualstörungen und Gewichtszunahme treten kaum auf. Ebenfalls zeigen Johanniskrautextrakte keine systemische Toxizität. Das Risiko der Phototoxizität in den üblichen therapeutischen Dosen ist gering. Relative Risiken hat

eine Therapie mit Johanniskrautextrakten v. a. bei Selbstmedikation und **Kombination** mit einigen Medikamenten: So besteht bei gleichzeitiger Einnahme von SSRI und Hypericum-Extrakten das Risiko eines Serotoninsyndroms. In der Kombination mit Präparaten, welche von CYP3A4 abgebaut werden (z. B. Cyclosporin, Antikoagulanzien von Cumarintyp, Indinavir, Irinotecan, Imatinib) könnte der therapeutische Effekt der Komedikation vermindert werden. Dies gilt auch für die in Kontrazeptiva enthaltenen Östrogene, sodass deren Wirksamkeit u. U. bei gleichzeitiger Johanniskrauteinnahme herabgesetzt ist. Die Induktion von Transportproteinen (P-Glycoproteine) durch Hypericum-Extrakte kann zu pharmakokinetischen Interaktionen mit beispielsweise Digoxin führen. Als absolut kontraindiziert gilt zurzeit die Kombination von Johanniskrautpräparaten mit Cyclosporin (Immunosuppressivum) und Indinavir (HIV-Proteasehemmer) sowie mit den Cytostatika Imatinib, Irinotecan und mit oralen Antikoagulanzien vom Cumarintyp, weil die Wirkung dieser Substanzen ebenfalls durch Interaktion mit Johanniskrautextrakten vermindert sein kann (Djonova u. Stoller 2005; Murphy et al. 2005).

Präklinische Untersuchungen zeigen eindeutig, dass Johanniskrautextrakte verschiedenartige spezifische pharmakologische Effekte haben. Als antidepressives Hauptwirkprinzip wurde die Dopaminwiederaufnahmehemmung durch **Hypericin** diskutiert. Hypericin ist ein im Johanniskraut enthaltenes Enzym mit vielen verschiedenen Wirkungen. Andere Untersuchungen schrieben die antidepressive Wirksamkeit hauptsächlich dem potenteren **Hyperforin** zu. Hyperforin hemmt die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin sowie Dopamin und verstärkt die GABAerge und glutamaterge Neurotransmission. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Hyperforin hauptsächlich für die Induktion des Cytochrom-P450-Systems verantwortlich ist. Demzufolge werden hyperforinarme Extrakte bezüglich des Interaktionsrisikos als vorteilhaft eingeschätzt. Tatsächlich scheinen einige der Effekte von Johnniskraut auf die Neurotransmission durch Monoamine und Aminosäuren von dem jeweiligen Anteil an Hypericin und Hyperforin unabhängig zu sein. Der wesentliche antidepressive Effekt wird möglicherweise gar nicht durch Beeinflussung der monoaminergen Neurotransmission, sondern durch die Modulation von Ionenkanälen hervorgerufen (Müller et al. 2001). Neben den genannten Effekten scheinen aber auch Mechanismen zu existieren, die den Schlaf und die HPA-Achse beeinflussen und auf diese Weise antidepressive Effekte hervorrufen können (Holsboer-Trachsler et al. 2001a). Dies stützt die Hypothese, dass Johanniskrautextrakte auch über die Regulation des Stresssystems ihre antidepressive Wirkung entfalten könnten.

Unter Berücksichtigung der jetzigen Datenlage können die standardisierten Johanniskrautextrakte insgesamt als kostengünstige Antidepressiva für leichte bis mittelschwere Depressionen eingesetzt werden. Dies wird auch durch eine vom *National Institute of Mental Health* durchgeführte Studie nicht entkräftet, bei der Johanniskraut gegenüber Plazebo keinen Vorteil hatte. In dieser Studie erwies sich auch der SSRI Sertralin als nicht wirksam, sodass berechtigte Zweifel an der Aussagekraft dieser Studie bestehen (*The Hypericum Depression Trial Study Group* 2002).

Antidepressiva-Kombinationen

Das **Ziel der antidepressiven Therapie** ist das Erreichen einer vollständigen Remission mit Symptomfreiheit sowie Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit. Ein unzureichender Therapieerfolg mit Residualsymptomen ist prädiktiv für einen ungünstigen Langzeitverlauf mit erhöhtem Suizidrisiko, vermehrten Rückfällen, chronifizierten Krankheitsverläufen mit verminderter Arbeitsfähigkeit und psychosozialer Behinderung (Paykel 1998). Leitlinien empfehlen unterschiedliche Strategien, um eine vollständige Remission zu erreichen (*WFSBP Guidelines* 2007, s. Bauer et al. 2007). Die folgenden **Strategien** werden empfohlen:

1. Dosiserhöhung,
2. Wechsel auf ein anderes Antidepressivum,
3. Kombinationsstrategien mit gleichzeitigem Einsatz von zwei Antidepressiva,
4. Augmentationsstrategien mit der Zugabe von z. B. Stimmungsstabilisierern (*mood stabilizers*: Lithium, Lamotrigin), Schilddrüsenhormonen (T3, T4) oder atypischen Antipsychotika.

In einer großen Studie (STAR*D, *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), an der sich 41 Behandlungszentren in den USA beteiligten, wurden über 3600 Patienten, die an chronischer und rezidivierender Depression erkrankt waren, mit dem SSRI **Citalopram** behandelt. Von über 2800 Patienten konnten die Verlaufsdaten analysiert werden. Nach bis zu 14 Wochen waren 33% der Patienten remittiert, und 47% hatten eine zumindest 50%ige Reduktion des Schweregrads ihrer depressiven Symptomatik (Trivedi et al. 2006a).

Diejenigen Patienten (n = 565), die nach etwa zwölf Wochen nicht remittiert waren, erhielten zusätzlich zur Therapie mit Citalopram entweder **Buspiron oder Bupropion**, um festzustellen, ob durch diese Substanzen die Wirkung von Citalopram bei nichtremittierten Patienten verstärkt werden kann. Buspiron ist ein Partialagonist am postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptor und verstärkt die SSRI-Wirkung an diesem Rezeptor. Bupropion hemmt die präsynaptische Aufnahme von Dopamin und Noradrenalin. Beide Strategien führten innerhalb von etwa zehn Wochen zu einer Remissionsrate von etwa 30% mit leichtem Vorzug von Bupropion (Trivedi et al. 2006b). Eine weitere Patientengruppe (n = 727), die ebenfalls unter Citalopram nicht remittiert war, wurde auf **Venlafaxin, Ser-**

tralin oder Bupropion als Monotherapie umgesetzt. Nach etwa neun Wochen war in allen drei Fällen die Remissionsrate vergleichbar und im Bereich zwischen 26% und 28%. Auch die Nebenwirkungsraten differierten nicht (Rush et al. 2006).

Diejenigen Patienten (n = 235), die auch in der zweiten Stufe nicht remittiert waren, wurden in einem dritten Behandlungsschritt im Rahmen der STAR*D-Studie entweder mit **Mirtazapin** oder dem TZA **Nortriptylin** behandelt. Nach bis zu zwölf weiteren Behandlungswochen variierten in dieser Gruppe die Remissionsraten zwischen 12% für Mirtazapin und 20% für Nortriptylin. Die Schwankungen waren allerdings zu groß, um statistische Signifikanz zu belegen (Fava et al. 2006).

In einem vierten Behandlungsschritt wurden die bis dahin therapieresistenten Patienten in zwei weitere Studien aufgeteilt: Eine Gruppe erhielt entweder den MAO-Hemmer **Tranylcypromin** (n = 58), die andere (n = 51) eine Kombination aus **Venlafaxin (Retardpräparation) und Mirtazapin.** In diesem Studienteil waren die Remissionsraten 6,9% unter Tranylcypromin und 13,7% unter der Kombination aus Venlafaxin und Mirtazapin. Die Differenzen waren zwar nicht statistisch signifikant, das Nebenwirkungsprofil wies aber Vorteile für die Venlafaxin-Mirtazapin-Kombination gegenüber dem MAO-Hemmer auf (McGrath et al. 2006). In dem alternativen vierten Behandlungsschritt, der ein Lithiumsalz mit Trijodthyronin (T3) verglich, fanden sich nach 9–10 Wochen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede: 15% der Patienten remittierten unter Lithiumsalzen und 24,7% unter T3-Behandlung. Die Nebenwirkungen waren unter Lithiumsalzen deutlich häufiger und schwerer (Nierenberg et al. 2006).

Die Schlussfolgerungen aus dieser Studie müssen wegen der äußerst heterogenen Zusammensetzung der Prüfpopulation mit aller Vorsicht gezogen werden. Zunächst überrascht, dass Citalopram bei insgesamt nur einem Drittel der Patienten zur Remission geführt hat. Am besten sprachen berufstätige weiße Frauen mit guter Schulbildung und geringen psychiatrischen Zusatzerkrankungen an. Zu berücksichtigen ist hier allerdings, dass der Anteil von Patienten mit chronischer Depression und zahlreichen psychiatrischen und anderen Zusatzerkrankungen erheblich war (Nierenberg et al. 2007). Die Augmentierung bei den nicht erfolgreich Therapierten – etwa 70% aller Patienten mit einer Zusatzmedikation oder dem Wechsel auf andere Antidepressiva – führte zu Remissionsraten von 30%, und ein weiterer Versuch in der dritten Behandlungsstufe führte bei all den Patienten, die immer noch nicht remittiert waren, nur noch in etwa 15% der Fälle zur Remission.

Die Ergebnisse der STAR*D-Studie zeigen, dass unter realistischen Bedingungen das Ansprechen auf Antidepressiva hinter den Erwartungen zurückbleibt. Vor allem, wenn mehrere Therapieversuche fehlgeschlagen haben, sind die Aussichten auf vollständige Heilung gering. Daraus ist zu folgern, dass es keine allgemeine Strategie für die Depressionstherapie gibt und dass Monotherapie gegenüber der Kombinationstherapie eher nachteilig ist (◘ Box).

Box

Für die Forschung bedeutet dies, dass die antidepressive Therapie für den einzelnen Patienten »maßgeschneidert« sein muss. Um dies zu erreichen, müssen andere Entscheidungskriterien für die Therapie erarbeitet werden als aus den üblichen diagnostischen psychopathologischen und biographischen Informationen abgeleitet werden können. Hierzu sind Kenntnisse über den Genotypus ebenso erforderlich wie die eingangs erwähnten Biomarker. Das Rationale für Kombinationsstrategien liegt in der Erkenntnis, dass sich sowohl pharmakologische Wirkmechanismen verschiedener Antidepressiva wie auch das klinische Wirkspektrum mehererer Antidepressiva häufig günstig ergänzen können.

Hinsichtlich des pharmakologischen Wirkmechanismus ist es beispielsweise sinnvoll, einen **SSRI mit Mirtazapin** zu kombinieren und damit die Response-Chancen zu erhöhen. Natürlich können SSRI auch mit anderen Antidepressiva, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, kombiniert werden. Die Verstärkung der therapeutischen Wirkung des SSRI erfolgt durch den gleichzeitigen präsynaptischen α_2-Antagonismus durch Mirtazapin und durch die Blockade des 5-HT_{2A}-Rezeptors. Klinisch bewährt hat sich auch die Kombination von **Venlafaxin mit Mirtazapin**, die STAR*D-Studie bestätigt dies. Hierbei wird die antriebssteigernde Wirkung von Venlafaxin mit der gleichzeitigen Förderung des Schlafes durch Mirtazapin vereint (Carpenter et al. 2002).

Da wir nicht wissen, ob die Wirkmechanismen der Antidepressiva, die wir kennen, auch diejenigen sind, die zum klinischen Erfolg führen, aber mittlerweile viele potenzielle Zielstrukturen identifiziert wurden, erscheint es zum jetzigen Zeitpunkt am sinnvollsten zu sein, möglichst viele dieser Angriffsflächen gleichzeitig zu einem günstigen Gesamtmechanismus zusammenzuführen.

Bei allen Kombinationen von Antidepressiva ist auf mögliche **pharmakokinetische Interaktionen** zu achten. Deshalb sind Plasmakonzentrationsmessungen und andere Laboruntersuchungen wie Blutbild, Leberenzyme, Elektrolyte, EEG und EKG erforderlich. Bei der Kombination von zwei serotoninergen Substanzen kann sich das Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms erhöhen. Kombinationen von MAOI mit TZA sind risikoreich und sollten der stationären Therapie unter sorgfältiger Beobachtung vorbehalten bleiben. Auch die Kombination von MAOI mit serotoninerg wirkenden Antidepressiva ist wegen der Gefahr des Auftretens eines Serotoninsyndroms möglichst zu vermeiden.

27.2 Indikationen

27.2.1 Depressive Störungen

Allen Antidepressiva gemeinsam ist die **nosologieunabhängige Wirkung auf das depressive Syndrom.** Übersichtsarbeiten beschreiben eine Wirkeffizienz von 50–75% für alle Antidepressivagruppen, im Vergleich zu durchschnittlich 30–40% bei Plazebo, wobei für keine Substanzklasse ein überzeugender Nachweis der Überlegenheit hinsichtlich der schnelleren und besseren Wirksamkeit erbracht wurde (Anderson 2000, 2001). Zu beachten ist bei diesen Zahlen, dass immer auch Chronizität, Alter, Komorbidität und ambulante gegenüber stationärer Therapie berücksichtigt werden müssen. Unterschiede bestehen im initialen neurochemischen bzw. pharmakologischen Wirkmechanismus und im Nebenwirkungsprofil, die bei den differenzialtherapeutischen Überlegungen zur Auswahl eines Antidepressivums berücksichtigt werden müssen. Klinische Kriterien, welche die differenzielle Indikation beim einzelnen Patienten beeinflussen, sind

- die aktuelle klinische Symptomatik (gehemmt, ängstlich-agitiert, atypisch, melancholisch),
- der bisherige Verlauf (unipolar-bipolar, Dysthymie, *recurrent brief depression*) sowie
- die Ausprägung des klinischen Zustandsbildes (leicht, schwer, mit oder ohne psychotische Merkmale).

Besonders ist auf psychiatrische und Komorbidität aus anderen medizinischen Fachgebieten sowie das Alter zu achten. Es existieren verschiedene traditionelle Schemata zur Wahl bestimmter Antidepressiva bei spezifischen Patientengruppen (Kielholz 1971). Die Vielzahl von randomisierten Studien der letzten Jahre ermöglicht es, Antidepressiva bezüglich ihrer in den ersten Tagen erzielten Wirkungen dimensional zu klassifizieren (Benkert u. Hippius 2007). Eines der Kriterien bei der Auswahl eines geeigneten Antidepressivums ist die jeweilige **Rezeptoraffinität.** Sie wird bei der Auswahl einer Substanz hinsichtlich des gewünschten Wirkprofils berücksichtigt (◘ Tab. 27.3).

Eine Übersicht zum möglichen Zusammenhang zwischen diesen **akuten** (in den ersten Tagen erzielten) **pharmakologischen Effekten** der Antidepressiva und dem initial erwünschten Wirkprofil bei verschiedenen Depressionssymptomen gibt ◘ Tab. 27.4. Dies kann für die Wahl des geeigneten Antidepressivums eine erste brauchbare Orientierung anhand einzelner pharmakologischer Wirkkomponenten sein. Diese Vorgehensweise erleichtert dem Kliniker die Handhabung der großen Zahl von Antidepressiva, ist aber hinsichtlich ihres Nutzens für Studien über den Wirkmechanismus von Antidepressiva oder die Pathogenese der Depression von beschränktem Wert. Natürlich hat die Kombination aller dieser Komponenten immer auch eine individuelle Wirkung. Die Erkenntnis, dass die akuten pharmakologischen Effekte von Antidepressiva nicht unmittelbar die klinische Wirkung hervorrufen, sondern vielmehr eine Kaskade von Ereignissen anstoßen, an deren Ende die depressionslösende Wirkung steht, hat zu der Einbeziehung molekularer und zellbiologischer Betrachtung in die Erforschung antidepressiver Wirkmechanismen geführt (Holsboer 1999a; Manji et al. 2001).

Gegenwärtig ist die sorgfältige klinische Evaluation zur Symptom- und Syndrombeschreibung mittels standardisierter Psychopathologie und Diagnostik die einzige Möglichkeit, Antidepressiva unter Berücksichtigung der initialen pharmakologischen Effekte individuell einzusetzen. Eine wichtige zukünftige Ergänzung zu dieser rein klinischen Phänotypisierung bietet die biologisch-psychiatrische Forschung durch Charakterisierung **neurobiologischer Symptombeschreibungen** (◘ Tab. 27.5; ◘ Box: Therapieoptimierung durch Laboruntersuchungen).

> **Box**
>
> **Therapieoptimierung durch Laboruntersuchungen**
>
> Die bekannten Störungen der Regulation des Stresshormonsystems und der Schlafphysiologie beim depressiven Syndrom können dazu dienen, einen so genannten **funktionalen Phänotyp** zu definieren (Holsboer-Trachsler u. Seifritz 2001b; Holsboer 2000, 2001a). Ein großes Zukunftspotenzial wird ferner in der **funktionellen Kernmagnetresonanzbildgebung** (NMR) gesehen. Man kann sich vorstellen, dass sich nach Gabe eines Antidepressivums bei denjenigen Patienten, die günstig ansprechen werden, andere Parameter im funktionalen NMR finden lassen als bei therapierefraktären Patienten. Auch auf der Ebene der Proteinanalytik sind prädiktiv wertvolle **Biomarker** ein wichtiges Forschungsziel. Allerdings sind diese Techniken noch nicht in der Lage, dem Kliniker bereits jetzt valide Biomarker an die Hand zu geben. Durch die Verbindung der von Patienten wahrgenommenen Symptomatik (klinischer Phänotyp) mit Laborbefunden (funktionaler Phänotyp) wird es möglich sein, Informationen aus der Humangenetik sinnvoll zu nutzen. Die Chancen der Genotypisierung, mit Auffinden von Polymorphismen in kodierenden oder regulierenden Sequenzen, werden darin gesehen, gezielt das richtige Medikament für den speziellen Patienten in der richtigen Dosis zu finden (Holsboer 2001b,c).

Im Augenblick werden hierzu bereits mehrere viel versprechende Wege beschritten: Verschiedene Studien konnten einen positiven Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein der langen Variante des Promoterallels für die **Expression des 5-HT-Transporters** (5-HTT) und dem Therapieansprechen auf Serotoninwiederaufnahmehemmer zeigen (Smeraldi et al. 2002). Diese Befunde wur-

Tab. 27.3. Übersicht der pharmakologischen Angriffspunkte von Antidepressiva (Aus Benkert u. Hippius 2007)

	5-HT-I	NA-I	DA-I	MAOH	mACh	H_1	5-HT_2	DA	α_1	α_2
Amitriptylin	++	++	+/–	0	++	+++	++	+/–	+++	0
Amitriptylinoxid	++	++	+/–	0	++	++	++	0	++	0
Bupropion	+/–	+	++	0	+/–	+	+/–	0	+	+/–
Citalopram	+++	+/–	0	0	0	+/–	0	0	+/–	0
Clomipramin	+++	++	+/–	0	++	+	+	+/–	++	0
Desipramin	+	+++	+/–	0	+	+/–	+	+/–	+	0
Doxepin	+	++	+/–	0	+	+++	++	0	+++	0
Duloxetin	+++	++	+	0	+/–	+/–	0	+	+/–	0
Escitalopram	+++	+/–	0	0	0	+/–	0	0	+/–	0
Fluoxetin	+++	+/–	+/–	0	+/–	+/–	0	+/–	+/–	0
Fluvoxamin	+++	+/–	0	0	0	0	0	+/–	+/–	0
Hypericum	++	+	+	0	0	0	?	0	0	0
Imipramin	++	++	+/–	0	+	+/–	+	0	+	0
Maprotilin	0	++	+/–	0	++	+++	+	0	+	0
Milnacipran	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin	+/–	0	0	0	+/–	+++	++	0	+	++
Moclobemid	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0
Nortriptylin	+	+++	+/–	0	+	+	+	0	+	0
Paroxetin	+++	+/–	+/–	0	+	0	0	+	+/–	0
Reboxetin	0	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
Sertralin	+++	+/–	+	0	+/–	0	0	+	0	0
Tranylcypromin	0	+	0	+++	0	0	0	0	0	0
Trimipramin	0	0	+/–	0	++	+++	+	+	+++	0
Venlafaxin	+++	+	+/–	0	0	0	0	+/–	0	0

5-HT 5-Hydroxytryptamin = Serotonin, *DA* Dopamin, *NA* Noradrenalin
5-HT-I 5-HT-Wiederaufnahmehemmung, *NA-I* NA-Wiederaufnahmehemmung, *DA-I* DA-Wiederaufnahmehemmung, *MAOH* Monoaminoxidasehemmung, *mACh* Antagonismus an muskarinischen Acetylcholinrezeptoren, H_1 Antagonismus an Histaminrezeptoren (Typ 1), 5-HT_2 Antagonismus an 5-HT_2-Rezeptoren, *DA* Antagonismus an DA-Rezeptoren, α_1 Antagonismus an α_1-Adrenorezeptoren, α_2 Antagonismus an α_2-Adrenorezeptoren
+++ sehr stark, ++ stark, + schwach, +/– sehr schwach, 0 nicht wirksam
Agomelatin ist im Zulassungsprozess (selektiver, spezifischer Agonismus am Melatoninrezeptor (M_1, M_2), Antagonismus an 5-HT_{2C}-Rezeptoren)

Tab. 27.4. Depressive Syndrome vs. akute pharmakologische Effekte von Antidepressiva: Orientierungsschema zur »gezielten Medikamentenwahl«

Symptomatik	Relevante pharmakologische Effekte	Beispiel für geeignete neue Antidepressiva
Ängstlich-agitiert	5-HT_{2A}-Rezeptorblockade	Mirtazapin, Trazodon
Gehemmt-antriebslos	DA-/NA-/5-HT-Aktivierung	SSRI, SNRI, Bupropion
Schlafstörung	5-HT_{2A}-Rezeptorblockade	Mirtazapin, Trazodon Agomelatin[a]
Ängstlich-phobisch Mit Panikattacken	5-HT-Aktivierung 5-HT/NA-Aktivierung	SSRI, SNRI
Mit Zwangssymptomen	5-HT-Aktivierung	SSRI
Mit kognitiven Störungen	5-HT_{1A}-Aktivierung NA-/DA-Aktivierung	SSRI SNRI
Mit Bulimie	5-HT-Aktivierung	SSRI
Mit Schmerzen	5-HT/NA-Aktivierung	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin
Mit sexuellen Funktionsstörungen	5-HT_{2A}-Rezeptorblockade	Mirtazapin, Trazodon

[a] im Zulassungsverfahren
Abkürzungen Tab. 27.1

Tab. 27.5. Multidimensionale Kriterien zur Auswahl des Antidepressivums für den individuellen Patienten

Aktuell		Zukunft
	Klinischer Phänotyp	
– Depressive Syndrome – Subtypen der Depression – Psychiatrische Komorbidität – Somatische Komorbidität	+	
	Funktionaler Phänotyp	
– Neuroendokrinologie – Schlafphysiologie	+	– Bildgebung – Molekularer Biomarker
	Genotyp	
Cytochrom P450		– *Single nucleotide polymorphisms* (SNPs) – Kandidatengene

den zunächst in zwei Studien an asiatischen Patientenpopulationen nicht bestätigt, was auf die komplexe Rolle des Einflusses ethnischer Zugehörigkeit auf medikamentöse Therapieverfahren hinzudeuten schien. Eine neuere pharmakogenetische Studie an 1900 Patienten mit Depression, die mit dem SSRI Citalopram behandelt wurden, fand allerdings keinen Zusammenhang zwischen der Promotervariante des 5-HTT-Gens und dem Therapieergebnis (Kraft et al. 2007). Mit dem Auftreten von Nebenwirkungen bestand aber ein Zusammenhang zum 5-HTT-Polymorphismus (Hu et al. 2007).

Weitere Ergebnisse, die das große Potenzial der Genotypisierung zum Zweck der Therapieprädiktion aufzeigen, sind in Tab. 27.6 zusammengefasst. Mehrere dieser Befunde deuten darauf hin, dass **Polymorphismen von Genen** für die Regulation der Monoaminwiederaufnahme der verschiedenen Rezeptoren oder Bestandteile der Signalkette determinieren, wie gut ein Patient auf eine Therapie anspricht. Dies kann als Bestätigung dafür angesehen werden, dass die Monoamin-Hypothese durchaus ihre Gültigkeit besitzt, auch wenn sie eben nur eine Facette des mechanistischen Wirkspektrums darstellt. Ein besonders viel versprechender Forschungsansatz befasst sich mit der Suche nach Kandidatengenen und Polymorphismen von Genen, die bei der **Stresshormonregulation** eine Rolle spielen. Eine Studie konnte zeigen, dass Träger des Polymorphismus von FKBP5, eines den Glukokortikoidrezeptor regulierenden Cochaperone-Proteins, schneller auf Antidepressiva ansprechen und im Krankheitsverlauf mehr depressive Episoden aufweisen (Binder et al. 2004). Hieraus ist zu schließen, dass auch die Funktion des Stresshormonsystems mit dem antidepressiven Mechanismus in enger Verbindung steht.

Zu erwähnen sind neue Befunde, die auf die Funktion der Blut-Hirn-Schranke abzielen und zeigen, dass Variationen, die im Gen für **P-Glycoprotein** kodieren, das Therapieergebnis beeinflussen können. P-Glycoprotein ist ein Mitglied einer Familie von Transporterproteinen, deren Aufgabe es ist, an der Blut-Hirn-Schranke körperfremde Moleküle am Übertritt vom Blutgefäß in das Hirngewebe zu hindern. Antidepressiva, die Substrate eines dieser Transporter sind, haben demzufolge eine schlechtere Hirngewebspenetranz und daher im synaptischen Spalt eine geringere Bioverfügbarkeit. Das für P-Glycoprotein kodierende Gen ABCB1 wurde analysiert, und es fand sich für alle diejenigen Antidepressiva (z. B. Citalopram, Paroxetin, Venlafaxin), die ein Substrat von P-

Tab. 27.6. Ergebnisse pharmakogenetischer Antidepressivastudien

Gen Symbol	Gen Name	Studien mit positiven Assoziationen	Gesamt-N für positive Assoziationen	Studien mit negativen Assoziationen	Gesamt-N für negative Assoziationen
Pharmakodynamische Kandidatengene					
Gute Evidenz in N > 2000					
FKBP5	*FK506 binding protein 5*	MARS-Studie, Binder et al. 2004 McMahon, persönliche Mitteilung (Star*D)	N = 2266	Papiol et al. 2007	N = 159
HTR2A	*5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A*	McMahon et al. 2006 MARS-Studie[a] Muenster[a] Suzuki et al. 2006 Sato et al. 2002 Choi et al. 2005 Peters et al. 2004	N = 2683	Cusin et al. 2002	N = 434

Tab. 27.6. Ergebnisse pharmakogenetischer Antidepressivastudien (Fortsetzung)

Gen Symbol	Gen Name	Studien mit positiven Assoziationen	Gesamt-N für positive Assoziationen	Studien mit negativen Assoziationen	Gesamt-N für negative Assoziationen
Mögliche Evidenz N < 2000					
GNB3	*G-protein beta 3*	Wilkie et al. 2007 Serretti et al. 2007 Zill et al. 2000 Lee et al. 2004	N = 871	Hong et al. 2006	N = 224
CRHR1	*Corticotropin releasing hormone receptor 1*	Licinio et al. 2004 Liu et al. 2007 Afro-Amerikaner und Latinos STAR*D	N = 783	Papiol et al. 2007	N = 159
SLC6A4	*Serotonin transporter (5HTTLPR)*	15 Studien (Kaukasier und Asiaten (Metaanalyse) Serretti et al. 2007	N = 1435	STAR*D Kraft et al. 2007 Hu et al. 2007 Murphy et al. 2004	N = 2215
HTR1A	*5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A*	Hong et al. 2006 Yu et al. 2006 Peters et al. 2004 Lemonde et al. 2004 Serretti et al. 2004 Suzuki et al. 2004	N = 795	Arias et al. 2005	N = 130
Schwache Evidenz N < 500					
COMT	*Catechol-O-methyltransferase*	Arias et al. 2006 Szegedi et al. 2005	N = 448	–	
SLC6A2	*Norepinephrine transporter*	Yoshida et al. 2004 Kim et al. 2006	N = 201	–	
MAOA	*Monoamine oxidase A*	Yu et al. 2005 Peters et al. 2004	N = 326	Cusin et al. 2002 Yoshida et al. 2002	N = 434
TPH1	*Tryptophan hydroxylase 1*	Peters et al. 2004 Ham et al. 2007	N = 164	Hong et al. 2006 Ham et al. 2005 Cusin et al. 2001 Yoshida et al. 2002	N = 843
Einzelveröffentlichung einer positiven Assoziation					
TPH2	*Tryptophan hydroxylase 2*	Peters et al. 2004	N = 96		
ACE	*Angiotensin converting enzyme*	Baghai et al. 2004	N = 313	Hong et al. 2002	N = 58
NR3C1	*Glucocorticoid receptor*	Van Rossum et al. 2006	N = 317	Brouwer et al. 2006	N = 98
DTNBP1	*Dysbindin*	Pae et al. 2007a	N = 104		
PDE1A, PDE11A	*Cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs)*	Wong et al. 2006	N = 284		
BDNF	*Brain derived neurotrophic factor*	Choi et al. 2006	N = 83	Wilkie et al. 2007	N = 268
SLC6A3	*Dopamine transporter*	Kirchheiner et al. 2007	N = 190		
MAOA	*Monoamine oxidase A*	Yu et al. 2005 Peters et al. 2004	N = 326	Cusin et al. 2002 Yoshida et al. 2002	N = 434
5-HT6	*5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 6*	Lee et al. 2005	N = 91		
HSPA1A/ HSPA1L	*Heat shock 70 kDa protein 1A and 1L*	Pae et al. 2007b	N = 142		

[a] Unveröffentlichte Ergebnisse

Glycoprotein sind, ein Zusammenhang zwischen Genotyp und Therapieansprechen. **Mirtazapin** wird nicht von P-Glycoprotein in der Blut-Hirn-Schranke am Übertritt in das Hirngewebe gehindert. Dementsprechend fand sich hier auch kein Zusammenhang zwischen Genotyp und klinischer Wirkung (Uhr et al. 2000, 2003 sowie persönliche Mitteilung).

Die andere, bereits häufig eingesetzte Nutzung genetischer Information bezieht sich auf den Metabolismus von Antidepressiva durch Leberenzyme der **Cytochrom-P450-Familie.** Durch das Auffinden einer Mutation in der kodierenden oder regulierenden Sequenz eines dieser Leberenzyme kann ein Patient als ein *poor metabolizer* identifiziert werden (Kirchheiner u. Brockmöller 2005). Dies bedeutet, dass selbst geringe Dosen eines Medikaments infolge von vermindertem Abbau zu gefährlich hohen Plasmakonzentrationen und damit erheblichen, im Einzelfall lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können (Oscarson 2003).

Es gibt viele Hinweise, dass die klinisch weitgehend validierten **Subtypen der Depression** bei der Auswahl des geeigneten Antidepressivums ein nützliches Hilfsmittel sind. Diese Subtypen (Tab. 27.7) werden zurzeit zur differenziellen Indikation der verschiedenen Antidepressivaklassen genutzt.

Tab. 27.7. Klinisch-diagnostische Kriterien zur Auswahl eines Antidepressivums

Syndrom/Diagnose	Antidepressivum – Vorschlag
Depression mit Schmerzsymptomatik	SNRI
Ängstliche Depression	SSRI SNRI
Atypische Depression	MAOI SSRI
Prämenstruelle dysphorische Störung	SSRI SNRI
Leichte Depression	Hypericum; SSRI
Schwere (»melancholische«) Depression	TZA; SNRI
Wahnhafte Depression	AD + AP; Trimipramin
Dysthymie	SSRI
Bipolare Depression	SSRI + Stimmungsstabilisierer
Zwangserkrankung	TZA (Clomipramin) SSRI
Panikstörungen mit/ohne Agoraphobie	SSRI, SNRI TZA
Generalisierte Angststörung	SNRI SSRI
Soziale Phobie/soziale Angststörung	SSRI SNRI
Posttraumatische Belastungsstörung	SSRI

AD Antidepressivum, *AP* Antipsychotikum; weitere Abkürzungen Tab. 27.1

Leichte Depression (*minor depression*; subsyndromale Depression; *brief recurrent depression*)

Laut epidemiologischen Untersuchungen leiden mindestens 10% aller Patienten, die einen Allgemeinarzt aufsuchen, an depressiven Störungen (Üstün u. Sartorius 1995). Die meisten Patienten (ca. 75%) präsentieren sich mit unterschwelligen unspezifischen depressiven Symptomen, und nur ca. ein Viertel der Patienten erfüllt die diagnostischen Kriterien für eine depressive Episode oder *major depression* (Backenstrass et al. 2006). Diese depressiven Syndrome mit ähnlicher Symptomatik wie die *major depression*, aber mit geringerem Ausprägungsgrad, werden als *minor depression* oder subsyndromale Depression (unterschwellige Depression) bezeichnet.

Als erste **Behandlungsmaßnahmen** werden hier psychotherapeutische Maßnahmen in stützender und verhaltensmodifizierender Form empfohlen. Ob zusätzlich ein Antidepressivum indiziert ist, muss im Einzelfall entschieden werden. SSRI scheinen hier wirksam zu sein, und Johanniskrautextrakte stellen eine Behandlungsalternative dar. Wenn allerdings in der Anamnese ein rezidivierender Verlauf und frühere mittelschwere oder schwere Depressionen bekannt sind, sollte bereits zu Beginn eine Behandlung mit einem Antidepressivum erfolgen. Generell gilt, dass die Ansprechrate auf Antidepressiva bei schwerem klinischem Ausprägungsgrad besser ist.

Der besondere Verlaufstyp der wiederkehrenden kurzzeitigen depressiven Störung (*recurrent brief depression*) wird häufig auch zu den subsyndromalen Depressionen gezählt, unterscheidet sich aber dadurch, dass zwar die Symptomatik zu kurz auftritt (meist 1–2 Tage), um die diagnostischen Kriterien einer depressiven Episode zu erfüllen, aber oft eine sehr ausgeprägte schwere depressive Symptomatik bis hin zu Suizidalität besteht. Bislang gibt es noch keine schlüssigen Studien zur antidepressiven Pharmakotherapie. Ein Behandlungsversuch mit einem Antidepressivum erscheint in jedem Fall aufgrund der oft lebensbedrohlichen Symptomatik sinnvoll. Auch psychotherapeutische Behandlungstrategien sind hier indiziert.

Melancholisch-depressiver Subtyp (*major depression*; schwere Depression ohne psychotische Symptome)

Die meisten Patienten, welche die Kriterien nach DSM IV für den melancholischen Subtyp der Depression erfüllen, leiden an einer schwer ausgeprägten Erkrankung. Für diesen Subtyp werden die folgenden charakteristischen **Symptome** beschrieben:

- ausgeprägte Anhedonie,
- mangelnde emotionale Ansprechbarkeit auf positive Stimuli,
- typische Tagesschwankung der Stimmung mit Morgentief und Früherwachen,
- Schuldgefühle,
- psychomotorische Verhaltensänderung.

Einige ältere Studien beschreiben für TZA eine bessere Wirkung bei dieser Patientengruppe im Vergleich zur nichtmelancholischen Depression (Paykel 1972; Raskin u. Crook 1976; Simpson et al. 1976). Als besonders geeignete **Prädiktoren** erwiesen sich einzelne Symptome wie psychomotorische Hemmung, Interessensverlust und Anhedonie (Review: Joyce u. Paykel 1989). Möglicherweise ist die Wirkeffizienz eher mit dem Ausprägungsgrad der Depression assoziiert als mit dem Subtyp des depressiven Syndroms. Dafür spricht auch, dass v. a. in den älteren Studien noch zwischen der endogenen und der neurotischen Form der Depression unterschieden wurde. Diese frühere Aufteilung hat sich allerdings hinsichtlich differenzieller Therapieentscheidungen nicht als hilfreich erwiesen, weshalb man derzeit davon ausgeht, dass die endogene Form der Depression lediglich den schweren Ausprägungsgrad eines kontinuierlichen Spektrums depressiver Zustandsbilder darstellt.

Die neueren Arbeiten beschreiben für schwere melancholische Depressionen eine Überlegenheit von **TZA** (v. a. Amitriptylin und Clomipramin) und den SSNRI **Duloxetin** und **Venlafaxin** gegenüber den SSRI (Perry 1996; Anderson 2001; Swindle et al. 2004). Dies unterstreicht den weit verbreiteten klinischen Eindruck, dass Substanzen, welche mehrere Transmittersysteme gleichzeitig beeinflussen, im Vergleich zu den SSRI bei schwereren Depressionen besser wirken. Andererseits wurde in einer andersartig durchgeführten weiteren Metaanalyse kein statistischer Wirkunterschied zwischen SSRI und TZA gefunden (Geddes et al. 2001). Damit kann derzeit die Frage, ob die neueren selektiven Substanzen auch bei schwereren depressiven Zuständen eine den älteren Substanzen vergleichbare Wirksamkeit aufweisen, aufgrund der Studienlage nicht abschließend beantwortet werden.

Die neurobiologische Forschung zeigte, dass die beiden am besten abgesicherten Befunde, nämlich die Veränderungen der Stresshormonsekretion und des Schlafes, v. a. bei den schwereren Depressionen besonders ausgeprägt sind (Holsboer 2000). Dabei handelt es sich um Messung des Hyperkortisolismus und Untersuchungen zur Regulation der Stresshormone mit dem kombinierten Dexamethason-CRH-Test (**Dex-CRH-Test**). Mit dem Dex-CRH-Test steht ein neuroendokrines Untersuchungsinstrument zur Verfügung, das erlaubt, unabhängig vom verbal kommunizierten Wissen um den klinischen Phänotyp eine objektive Information über die Integrität des humoralen Systems bzw. den sogenannten funktionalen Phänotyp zu erhalten. Dieser neuroendokrine Test gestattet mehrere klinisch relevante Vorhersagen (Abb. 27.1):

- Sind die Kortisolwerte zu Beginn der Behandlung erhöht und normalisieren sie sich im Verlauf der Behandlung, besteht eine günstige Prognose.
- Bleiben die Kortisolwerte stabil erhöht oder sind sie zu Beginn der Therapie tiefer als nach dem Abschluss, ist dies mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden (Zobel et al. 2000; Ising et al. 2007).
- Bleiben die Kortisolwerte über den Therapiezeitraum unverändert niedrig, handelt es sich häufig um Therapieresistenz.

Von ähnlichem prognostischem Wert sind die **Schlaflaborparameter**, wobei die neuroendokrine Regulation eng mit der Schlafregulation assoziiert ist. Die Messungen im Schlaflabor sind wichtige Ergänzungen zur Charakterisierung des funktionalen Phänotyps. Es finden sich Veränderungen im Schlaf-EEG wie

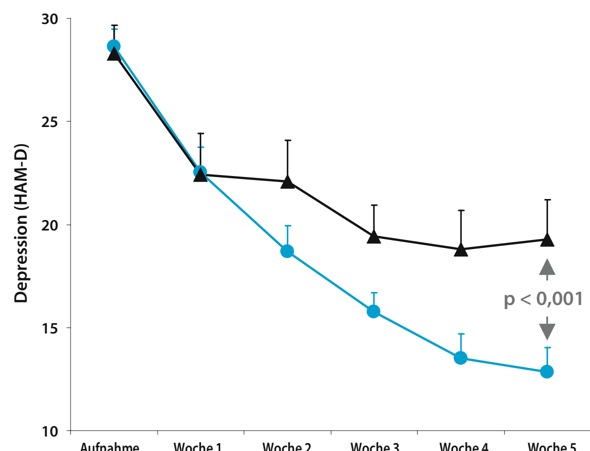


Abb. 27.1. In der ersten Woche nach stationärer Aufnahme zeigen alle Patienten einen unspezifischen Entlastungseffekt. Es kommt zu einer Besserung der Depression unabhängig von der Wirksamkeit der antidepressiven Behandlung. Ab der zweiten Woche kommt es nur bei einer Teilgruppe zu einer fortgesetzten Besserung der Depression, während andere Patienten nur eingeschränkt von der antidepressiven Behandlung profitieren. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht in der Art der antidepressiven Behandlung. Die zweite Patientengruppe ist jedoch dadurch charakterisiert, dass die eingesetzten Antidepressiva nicht zu einer Besserung der gestörten Stresshormonregulation führten (*schwarze Linie*). Es stellte sich keine Normalisierung im Dex-CRH-Test ein, der zwei Wochen nach Aufnahme durchgeführt wurde. Die Patienten, die eine verbesserte Regulation der Stresshormonachse aufwiesen, zeigten im weiteren Verlauf ein deutliches Ansprechen auf die eingesetzte Medikation (*blaue Linie*). Nach fünf Wochen ergibt sich ein deutlicher Unterschied im Behandlungserfolg zwischen beiden Patientengruppen. Dies ist ein weiterer Beleg dafür, dass eine Normalisierung der gestörten Stresshormonregulation eine entscheidende Voraussetzung für eine erfolgreiche antidepressive Behandlung ist. Der Dex-CRH-Test ist daher ein Biomarker, der die fehlende Wirksamkeit einer gewählten Therapie frühzeitig diagnostiziert. *HAM-D* Hamilton-Depressionsskala. (Mod. nach Ising et al. 2007)

- verkürzte REM-Schlaf-Latenz,
- erhöhte Frequenz von Augenbewegungen im REM-Schlaf,
- verminderter Tiefschlaf und
- gestörte Schlafkontinuität.

Box

Die meisten Studien weisen darauf hin, dass das Ausmaß der neurobiologischen Befunde mit der Schwere der Erkrankung und der Prognose korreliert. Dies spricht dafür, dass Depressionen mit den erwähnten messbaren neurobiologischen Symptomen der Stressregulation und/oder der Schlafregulation eher mit Medikamenten behandelt werden müssen, die sich bei schweren Depressionen bewährt haben (Holsboer-Trachsler et al. 1994; Hatzinger et al. 2002, 2004).

Wahnhafte Depression (schwere Depression mit psychotischen Symptomen)

Mehrere Studien belegen, dass depressive Zustandsbilder, die mit psychotischen Symptomen einhergehen, auf eine **zusätzliche Antipsychotikatherapie** besser ansprechen als auf eine Monotherapie mit Antidepressiva (Spiker et al. 1985; Rothschild et al. 1993; Rothschild 2003; Thase 2002; s. aber ▶ Kap. 29 und 41). Nach einer neueren Metaanalyse war die Kombination mit konventionellen Antipsychotika besser als TZA alleine, allerdings war der Unterschied nicht signifikant (Wijkstra et al. 2006).

Die bisherigen Studienergebnisse sehen keinen Vorteil einer speziellen Antidepressiva- oder Antipsychotikasubstanzgruppe. Eine Monotherapie mit TZA ist im Allgemeinen ineffektiv, mit Ausnahme von **Trimipramin**, welches aufgrund seines speziellen Rezeptorprofils eher zu den atypischen Antipsychotika gerechnet werden müsste (Frieboes et al. 2003). In einer größeren Multicenterstudie war Trimipramin einer Kombination aus Amitriptylin und Haloperidol ebenbürtig, die Nebenwirkungen waren unter Trimipramin geringer ausgeprägt (Künzel et al., persönliche Mitteilung). Für die Gruppe der SSRI existieren positive Befunde für eine Monotherapie mit **Sertralin** und **Fluvoxamin** (Zanardi et al. 1996; Gatti et al. 1996). Die neueren atypischen Antipsychotika weisen im Vergleich mit den konventionellen Antipsychotika ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf, und es wurden erste positive Ergebnisse sowohl bei Monotherapie und bei Kombination mit SSRI erzielt (Schatzberg 2003). Es fehlen aber noch Studien, die ihre Wirksamkeit im Vergleich mit etablierten Verfahren belegen.

Bei wahnhafter Depression ist die Störung der Stresshormonregulation besonders stark ausgeprägt. Die Erhöhung der Kortisolkonzentration im Hirngewebe kann zur Verstärkung der dopaminergen Neurotransmission führen und hierdurch die psychotische Symptomatik verstärken. Bei Patienten mit Cushing-Syndrom, bei denen durch einen Kortikotropin sezernierenden Hypophysentumor oft depressiv-wahnhafte Symptomatik gefunden wurde, ließ sich diese durch Gabe eines Glukokortikoidrezeptorantagonisten unterdrücken. Darauf aufbauend wurde von Schatzberg die **Dopamin-Hypothese der wahnhaften Depression** formuliert und die Therapie mit dem Glukokortikoidrezeptorantagonisten **Mifepriston** (früher RU486) für die wahnhafte Depression vorgeschlagen (Schatzberg et al. 1985). Derzeit werden klinische Studien zur Wirksamkeitsprüfung einer Kombination von Antidepressiva mit Mifepriston durchgeführt, und erste kleine Studien sind im Einklang mit dieser Hypothese (deBattista et al. 2006). Hinweise dafür, dass die Unterdrückung der von Kortisol induzierten Signalkette für die Behandlung der wahnhaften Depression besonders wichtig ist, ergeben sich auch aus der guten Wirkung von Trimipramin bei dieser Erkrankung (Künzel et al., persönliche Mitteilung). Von allen Antidepressiva unterdrückt Trimipramin die Kortisolsekretion am deutlichsten.

Atypische Depression

Neuere epidemiologische Untersuchungen beurteilen die atypische Depression als eigenständige valide Diagnosekategorie, die bei Frauen häufiger vorkommt als bei Männern (Henkel et al. 2004; Angst et al. 2002). Zu den charakteristischen **Symptomen** gehören:

- Reaktivität der Stimmung auf äußere Ereignisse,
- Überempfindlichkeit gegen Zurückweisungen,
- Appetitsteigerung,
- Gewichtszunahme,
- Hypersomnie und stark belastende Müdigkeit.

Dieses Syndrom scheint auf eine Therapie mit den **klassischen MAOI** besser als auf TZA anzusprechen (Thase et al. 1995). Diese Therapiebesonderheit trifft für den neueren selektiven und reversiblen MAO-A-Hemmer Moclobemid nicht zu. In vergleichenden Studien mit SSRI fand sich zwar eine Überlegenheit für Moclobemid gegenüber Fluoxetin, nicht aber gegenüber Sertralin (Lonnqvist et al. 1994; Sogaard et al. 1999). Metaanalytische Auswertungen hingegen konnten für Moclobemid keine besondere Wirksamkeit bei dem Subtyp der atypischen Depression nachweisen (Angst u. Stabl 1992; Bonnet 2003).

Atypische depressive Symptome werden häufig bei der **saisonal abhängigen Depression** oder der sogenannten Winterdepression beschrieben. Hier wurde für sämtliche Antidepressivagruppen sowie Lithium eine gute therapeutische Wirksamkeit beschrieben (Hilger et al. 2002).

Ängstliche Depression

Die gemischte Störung aus Angst und Depression wurde als eine neue diagnostische Kategorie in der ICD-10-Klassifikation eingeführt, wobei trotz Vorliegen von Symp-

tomen aus beiden Diagnosegruppen weder die Kriterien einer depressiven Episode noch einer Angststörung voll erfüllt sind (Sartorius u. Üstün 1995). Inwieweit diese subsyndromale Kategorie klinisch relevant ist, werden Untersuchungen zum Verlauf, zum Ansprechen auf Therapie und zur Neurobiologie zeigen. Als Therapie werden neuere Antidepressiva wie **SSRI, Venlafaxin, Mirtazapin** empfohlen (Fawcett u. Barkin 1998; Rudolph et al. 1998). Alternativ können auch TZA oder MAOI eingesetzt werden (Bakish 1999; Schatzberg 2000).

Prämenstruelle dysphorische Störung

3–10% der Frauen im gebärfähigen Alter erfüllen die Kriterien nach DSM IV für diese schwere Form des häufig vorkommenden prämenstruellen Syndroms. Dieser depressive Subtyp ist charakterisiert durch **Symptome** wie

- Irritabilität,
- emotionale Überempfindlichkeit,
- erhöhte Ängstlichkeit,
- bulimische Attacken,
- Schlafprobleme,
- Konzentrationsstörungen.

SSRI gelten als Therapie der Wahl bei diesem Syndrom (Dimmock et al. 2000). Diese klinischen Beobachtungen sind im Einklang mit der vorherrschenden Meinung, dass die Hormonschwankungen des Menstruationszyklus bei vulnerablen Frauen eine Dysregulation des Serotoninsystems hervorrufen können. Während Fluoxetin und Sertralin für diese Indikation zugelassen sind, wurde in plazebokontrollierten Studien auch die Wirksamkeit für andere serotoninerge Substanzen wie Paroxetin, Citalopram, Venlafaxin und Clomipramin gezeigt. Andere Antidepressiva ohne potente serotoninerge Effekte wie Desipramin, Bupropion und Maprotilin waren in ihrer Wirksamkeit gegenüber Plazebo nicht überlegen (Freeman 2002).

Dysthymie

Es handelt sich hier um ein chronisch-depressives Syndrom leichterer Ausprägung, wobei höchstens kurze symptomfreie Phasen auftreten. Die dysthyme Störung beginnt oft im jungen Erwachsenenalter und verläuft meist chronisch. Die Krankheit entspricht teilweise dem alten Konzept der neurotischen Depression. Die diagnostischen DSM IV-Kriterien setzen voraus, dass die Störung mindestens zwei Jahre besteht, und wenn im Verlauf eine *major depression* dazu kommt, spricht man von einer *double depression*. Diese Erkrankungsform ist besonders schwer zu behandeln.

Für die Therapie der dysthymen Störung gelten die gleichen Richtlinien wie für andere Depressionen, und speziell **SSRI** sind aufgrund ihrer Verträglichkeit bei dieser Indikation besonders gut geeignet (De Lima u. Moncrieff 2000; De Lima u. Hotopf 2003). Eine neuere Vergleichsstudie beschreibt für die Monotherapie mit Sertralin (58% Responder) einen größeren Vorteil als für die Therapie mit interpersoneller Psychotherapie (IPT) (35%) oder unterstützender Psychotherapie (31%). Die Kombination von Sertralin mit IPT war der Monotherapie mit Sertralin nicht überlegen (Browne et al. 2002). Mehrere Studien dokumentieren einen guten Effekt für niedrig dosiertes Amisulprid, wobei eine lange Behandlungsdauer (3–6 Monate) notwendig ist (Rocca et al. 2002; Montgomery 2002). Der chronische Verlauf der Erkrankung macht oft eine jahrelange Therapie notwendig, und bei vielen Patienten wird nur eine Besserung und keine Remission erzielt.

Bipolare Depression

Depressionen rezidivieren zumeist, und bei einem Prozent der Bevölkerung kommen neben depressiven auch manische Episoden vor. Jede unipolare Depression ist potenziell bipolar. Eine sich über 20 Jahre erstreckende Langzeitbeobachtung von Angst et al. (2005a) zeigte, dass das lebenslange Risiko eines als unipolar depressiv diagnostizierten Patienten pro Jahr etwas über einem Prozent liegt. Es ist bis heute nicht belegt, ob es sich bei unipolarer und bipolarer Depression um zwei in ihrer Pathogenese abgrenzbare Krankheitsformen handelt. Auch neuere humangenetische Studien fanden die gleichen Genvarianten sowohl bei unipolarer als auch bei bipolarer Depression (Barden et al. 2006; Lucae et al. 2006). Die Vermutung, bei der bipolaren Depression handle es sich hinsichtlich der genetischen Varianten um einen besonders homogenen Phänotyp, hat in einer großen genomweiten Assoziationsstudie an 2000 Patienten und 3000 Kontrollen keine Unterstützung gefunden (*The Wellcome Trust Case Control Consortium* 2007).

Die Frage, ob ein Patient mit bipolarer Depression mit einem Antidepressivum behandelt werden soll, wird unterschiedlich diskutiert. In den USA herrscht die Meinung vor, Antidepressiva seien nicht als primäre Therapie indiziert, weil sie manische Episoden provozieren würden und insgesamt die Episodenfrequenz zunähme. Daher wird dort als Therapie der ersten Wahl die Anwendung von Stimmungsstabilisatoren (*mood stabilizers*) wie z. B. **Valproat** oder **Carbamazepin** empfohlen. Derzeit vollzieht sich aber hier ein Wandel, da zunehmend auch neuere Antipsychotika wie **Olanzapin** und **Quetiapin** mit Genehmigung der FDA eingesetzt werden können (Cousins u. Young 2007). Die Monotherapie der depressiven Episode mit *mood stabilizers* im Rahmen einer bipolaren Störung wird durch eine Studie von Sachs et al. (2007) gestützt, die über einen längeren Beobachtungszeitraum hinweg keinen Vorteil der Kombination mit einem Antidepressivum fand. Nur bei schwerer Depression im Rahmen einer bipolaren Störung wird ein Antidepressivum verordnet, in der Regel ein SSRI, oft in Kombination mit einem Antipsychotikum, oder es wird **Bupropion** verordnet. Die der-

zeit häufigste Therapie ist die Kombination von **Fluoxetin mit Olanzapin**.

In Europa wird die Therapie der bipolaren Depression flexibler gehandhabt und der Einsatz von **Antidepressiva** auch als erster Behandlungsschritt gewählt (Möller et al. 2006). Allerdings wird auch hier die Kombination mit einem atypischen Antipsychotikum oder einem *mood stabilizer* bevorzugt. Fest steht, dass es an aussagekräftigen Studien zur Therapie der bipolaren Depression mangelt. Nicht einmal die angeblich durch Antidepressiva induzierten manischen Phasen sind gut belegt. Wie Auswertungen von Krankenakten der Zürcher Universitätsklinik Burghölzli, die vor Entdeckung der Antidepressiva angefertigt wurden, zeigen, ist die Umschlagrate von der Depression in die Manie unter Antidepressiva nicht höher geworden.

Seit einiger Zeit werden auch neue Antikonvulsiva wie Topiramat, Gabapentin, Vigabatrin und vor allem Lamotrigin bei bipolarer Depression eingesetzt. Von der Verwendung des Antikonvulsivums Vigabatrin ist für diese Indikation dringend abzuraten, da es selbst schwere depressive Verstimmung auslösen kann (Levinson u. Devinsky 1999). Vor allem der kürzlich belegte antidepressive Effekt von **Lamotrigin** könnte hier die beste Alternative darstellen (Calabrese 2004; Marangell et al. 2004). Lamotrigin hat einen grundsätzlich anderen Wirkmechanismus als Antidepressiva, indem es den spannungsabhängigen Natriumionenkanal und auch den nikotinergen Acetylcholinrezeptor in Nervenzellmembranen blockiert (Ketter et al. 2003). Ob dieser pharmakologische Mechanismus auch an der antidepressiven Wirkung beteiligt ist, muss noch geklärt werden. Es gibt auch Hinweise, wonach durch Lamotrigin der klinische Effekt von Antidepressiva verstärkt werden kann. Ob die Langzeitgabe von Lamotrigin auch die manischen Phasen bei bipolarer Depression verhindern kann, ist noch nicht geklärt. Für Lithium, Carbamazepin, Topiramat, Gabapentin und Valproat ist der antidepressive Effekt weniger gut belegt. Unklar ist ferner, ob und wie lange Antidepressiva nach Abklingen der depressiven Episode als Rückfallprophylaxe weiter gegeben werden sollen. Eine erste Studie zeigte eine deutliche Verringerung der Rückfallrate innerhalb eines Jahres durch prophylaktische Antidepressivagabe (Altshuler et al. 2003).

Box

Die gesamte Datenlage lässt den Schluss zu, dass eine schwere depressive Episode im Rahmen einer bipolaren Störung mit Antidepressiva behandelt werden kann (Gijsman et al. 2004). Allerdings ist – abhängig von der Vorgeschichte – die prophylaktische, stimmungsstabilisierende Komedikation mit Lamotrigin oder einem neuen, so genannten atypischen Antipsychotikum, sinnvoll.

27.2.2 Zwangsstörungen

Bereits 1968 wurde beobachtet, dass Zwangssymptome nach Therapie mit **Clomipramin** abnahmen (Renynghe de Voxurie 1968). Dieser Effekt wurde den potenten serotoninergen Eigenschaften von Clomipramin zugeschrieben, da sich zeigte, dass auf die Noradrenalinwiederaufnahme einwirkende Substanzen wie beispielsweise Desipramin (Zohar et al. 1988) im Vergleich weniger wirksam waren. Dieser Vorteil der serotoninergen Wirkung wurde später in einer ganzen Reihe von Studien mit verschiedenen **SSRI** (Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Fluoxetin, Citalopram, Escitalopram) bestätigt (*WFSBP Guidelines*, s. Bandelow et al. 2002). Auch für **Venlafaxin**, den überwiegend serotoninerg aktiven SSNRI, wurde eine Wirksamkeit bei Zwangsstörungen nachgewiesen. Auch vergleichende Studien von SSRI mit überwiegend die Noradrenalinwiederaufnahme hemmenden Antidepressiva wie Desipramin (Hoehn-Saric et al. 2000) und Nortriptylin (Thoren et al. 1980) bestätigten die überlegene Wirksamkeit der vor allem das Serotoninsystem beeinflussenden Antidepressiva bei Zwangsstörungen.

Diese differenzielle Wirksamkeit gilt als Eckpfeiler für die **Serotonin-Hypothese der Zwangsstörung** (Benkelfat et al. 1989). Vergleichende Untersuchungen zwischen Clomipramin und SSRI fanden keinen Unterschied in der Wirksamkeit, aber einen Vorteil für die SSRI bezüglich des Nebenwirkungsprofils. Die Ansprechrate für Antidepressiva scheint generell geringer als bei der Depression, mit einer längeren Wirklatenz von etwa sechs Wochen. Häufig stellte sich die klinische Wirkung erst bei höherer Dosierung ein (Bandelow et al. 2002). Nur wenige Studien mit Sertralin, Paroxetin und Escitalopram belegen bisher einen positiven Langzeiteffekt (Cassano et al. 2002; Stein et al. 2007).

27.2.3 Angststörungen

Bis in die 1970-er Jahre glaubte man, dass sich psychiatrische Krankheiten aufgrund ihrer Therapieantwort auf spezifische Psychopharmakaklassen kategorial klassifizieren lassen. Beispielsweise war die Annahme, dass Angststörungen nur mit Benzodiazepinen und Depressionen nur mit Antidepressiva behandelt werden könnten, weit verbreitet. Zahlreiche klinische Studien haben diese Ansicht in den letzten 30 Jahren grundsätzlich verändert, indem gezeigt werden konnte, dass neben den Benzodiazepinen auch die meisten Antidepressiva bei Angsterkrankungen wirksam sind.

Die Empfehlungen, die aus kontrollierten klinischen Studien abgeleitet werden können, sind im Folgenden für jede diagnostische Kategorie kurz zusammengefasst. Die einzelnen, augenblicklich aktuellen diagnostischen Kategorien sind hinsichtlich der anzuwendenden Pharmako-

therapie sehr unterschiedlich untersucht, und demzufolge sind die Therapieempfehlungen mehr oder weniger umfangreich. Wie in der Depressionsbehandlung besteht zwischen den akuten pharmakologischen Effekten auf die monoaminerge Transmission in den ersten Tagen und der erst nach vielen Wochen auftretenden anxiolytischen Wirkung eine Diskrepanz. Eine mögliche Erklärung bietet auch hier die neuroendokrinologische Forschung der letzten Jahre, die sowohl für Depressionen wie für Angsterkrankungen einen Zusammenhang zwischen **Dysregulation des Stresssystems** und klinischem Zustand aufzeigen konnte.

Diese Erkenntnisse haben zur Entwicklung von neuen Substanzklassen geführt, die in die Stresshormonregulation eingreifen. So blockieren die CRH-Rezeptorantagonisten die anxiogene Wirkung von CRH und Glukokortikoidrezeptorantagonisten die negativen Effekte der Kortikosteroide auf Stimmung und Kognition (de Kloet et al. 2005). Dies ist eine direkte Intervention auf das Stresshormonsystem, während die herkömmlichen Antidepressiva durch Einwirkung auf Monoamin-gesteuerte Signalketten die Stresshormonregulation, aber auch die damit verbundenen Verhaltenseffekte indirekt modulieren. Präklinische Untersuchungen haben gezeigt, dass durch Antidepressiva die Kortikosteroidrezeptoren hochreguliert werden, während die CRH- und Vasopressinsekretion reduziert wird (Holsboer 2000).

Box

Die beschriebene Entwicklungsstrategie von neuen Behandlungsverfahren orientiert sich an den pathophysiologischen Erkenntnissen über die Assoziation zwischen Stresshormondysregulation und psychiatrischen Erkrankungen und lässt in Zukunft auf gezieltere und möglicherweise schneller die Angststörung behebende Substanzen hoffen.

Panikstörung mit/ohne Agoraphobie

Für die Langzeitbehandlung der Panikerkrankung gilt die Gruppe der **SSRI** oder **Venlafaxin** aufgrund der Datenlage als Therapie der ersten Wahl. Die meisten SSRI und der SSNRI Venlafaxin sind für diese Indikation zugelassen, und für alle Präparate existieren kontrollierte Studien, die deren klinische Wirksamkeit bestätigen (Mitte 2005). Die TZA Imipramin und Clomipramin erwiesen sich als gleich gut wirksam, aber deutlich schlechter verträglich. Der irreversible MAOI Phenelzin, obwohl gleich wirksam wie Imipramin, wird ebenfalls wegen seines Nebenwirkungsprofils nur selten angewendet. Für den selektiven, reversiblen MAOI Moclobemid fehlen klinische Studienergebnisse, die eine Therapieempfehlung rechtfertigen könnten. Erste plazebokontrollierte Studien deuten auf eine gute Wirksamkeit des SNRI **Reboxetin** hin (Bandelow et al. 2002).

Generalisierte Angststörung

Diese Erkrankung war jahrelang die klassische Indikation für eine Behandlung mit Benzodiazepinen. Wegen der bekannten Abhängigkeitsproblematik ist die Zulassung von Antidepressiva für diese Indikation eine willkommene Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten. Die Therapieempfehlungen der ersten Wahl sind derzeit der SSNRI **Venlafaxin** und die SSRI **Paroxetin** und **Escitalopram**, die in plazebokontrollierten und vergleichenden Studien wirksam waren. Für Venlafaxin und Escitalopram existieren Langzeitstudien, die ebenfalls positive Ergebnisse liefern (Allgulander et al. 2005). Auch Imipramin erwies sich als wirksam, zeigte aber im Vergleich mit Venlafaxin und SSRI deutlich mehr Nebenwirkungen.

Soziale Phobie/soziale Angststörung

Verschiedene **SSRI** erwiesen sich in plazebokontrollierten Studien als wirksam bei der sozialen Phobie bzw. Angststörung. Für wenige SSRI (Sertralin, Paroxetin und Escitalopram) existieren auch erfolgreiche Langzeitstudien (Montgomery et al. 2005). Für den selektiven MAOI **Moclobemid** sind die Daten weniger einheitlich. Nicht alle plazebokontrollierten Studien konnten eine Überlegenheit von Moclobemid zeigen, obwohl diese Substanz für diese Indikation zugelassen ist. In einem metaanalytischen Vergleich mit SSRI war Moclobemid weniger effektiv (van der Linden et al. 2000). Der klassische MAOI Phenelzin hingegen war wirksamer als Plazebo und Moclobemid, hatte aber deutlich mehr Nebenwirkungen (Bandelow et al. 2002). Gute Effekte in der Kurz- und Langzeittherapie wurden auch für den SSNRI **Venlafaxin** belegt (Ables u. Banghman 2003).

Posttraumatische Belastungsstörung

Die **SSRI** sind die zurzeit am besten untersuchten Antidepressiva bei der Therapie der PTBS, aber auch **Mirtazapin** und **Venlafaxin** erwiesen sich als wirksam. Große internationale plazebokontrollierte Studien mit Sertralin und Fluoxetin sowie weitere Untersuchungen mit Fluvoxamin und Paroxetin beschreiben zwar konsistente, aber relativ geringe therapeutische Effekte (Hageman et al. 2001). Häufig ist mit Wirklatenzen bis zu zehn Wochen zu rechnen. Allerdings scheinen die Antidepressiva die Kernsymptomatik der PTBS zu verbessern und nicht nur unspezifisch die Befindlichkeit. Amitriptylin und Imipramin sowie der MAOI Phenelzin erwiesen sich als ebenfalls wirksam, aber wegen der Nebenwirkungen kaum tolerierbar. Erfolgreiche Langzeitstudien wurden bisher mit **Sertralin** durchgeführt (Bandelow et al. 2002; Zohar et al. 2000).

Box

Die neurobiologische Forschung der letzten Jahre konnte einen Zusammenhang zwischen der Symptomatik der PTBS und der Dysregulation der Stresshormonsekretion zeigen. So fanden sich erhöhte Konzentrationen von CRH in der Zerebrospinalflüssigkeit, wobei die periphere Kortisolsekretion erniedrigt und auch die Supprimierbarkeit von Kortisol durch Dexamethason gesteigert war (Yehuda 2001). Mit der Entwicklung von CRH-Rezeptorantagonisten hofft man nun, spezifischere und damit potentere Medikamente zur Verfügung stellen zu können (Holsboer 1999b).

27.2.4 Essstörungen

Die Pharmakotherapie mit Antidepressiva spielt v. a. bei der Behandlung der Essattacken der verschiedenen Formen der Bulimia nervosa eine Rolle. Für die Antidepressivabehandlung der Anorexia nervosa existieren bisher nur wenige Untersuchungen ohne überzeugende Effekte (Zhu u. Walsh 2002). Auch der Einsatz von Antidepressiva wie Mirtazapin, die Appetitsteigerung als Nebenwirkung besitzen, haben sich in der Therapie der Anorexie nicht durchgesetzt.

Essstörungen weisen eine hohe Komorbidität mit affektiven Erkrankungen auf. Die beobachtete **Wirksamkeit von Antidepressiva bei den bulimischen Erkrankungen** wurde deshalb im Rahmen von verschiedenen Hypothesen im Zusammenhang mit der Depression zu erklären versucht. Unter den neurochemischen Hypothesen wurde am häufigsten eine Reduktion der 5-HT-Synthese im ZNS diskutiert. Neuere Forschungsergebnisse zur Appetitregulation relativieren dies allerdings, indem sie auch eine Rolle für Noradrenalin und verschiedene Neuropeptide (NP) wie NPY oder CRH sowie für die Endocannabinoide beschreiben und damit die Komplexität dieser Störung verdeutlichen.

Eine größere Anzahl von plazebokontrollierten Studien bei Bulimia nervosa zeigte für verschiedene Antidepressivaklassen positive Effekte. TZA (Imipramin, Desipramin, Amitriptylin), SSRI (Fluoxetin), MAOI (Phenelzin, Isocarboxazid, Brofaromin) sowie andere Substanzen (Mianserin, Trazodon, Bupropion) unterschieden sich in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht wesentlich. Generell waren die Effekte in der Kurzzeitbehandlung allerdings nicht befriedigend. Etwa 50% der Patienten waren zwar klinisch gebessert, aber nur ca. ein Viertel der Patienten remittierte. Zur Langzeitbehandlung existieren bisher keine überzeugenden kontrollierten Studien, die eine Wirksamkeit belegen (McCann u. Agras 1990; Nakash-Eisikovits et al. 2002; Bacaltchuk u. Hay 2003).

Box

Neuere pharmakotherapeutische Strategien mit dem Ziel, den Appetit zu steigern oder zu unterdrücken, sind derzeit in Entwicklung. Der 5-HT_3-Blocker **Ondansetron** zeigte in einer plazebokontrollierten Studie eine Reduktion von bulimischen Attacken bei 50% der Patienten. Für das Antiepileptikum **Topiramat**, das Natriumkanäle, GABA- und Glutamatrezeptoren moduliert, wurde in ersten offenen Studien ein gewichtsreduzierender Effekt beobachtet. Weitere kontrollierte Studien sind nötig, um zu belegen, ob diese neuartigen psychopharmakologischen Ansätze zu ausreichenden Behandlungsalternativen führen (Zhu u. Walsh 2002).

Das kürzlich entwickelte **Rimonabant**, ein Cannabinoidrezeptorantagonist, wurde als Medikament gegen **Adipositas** eingeführt. Da es unter dieser Medikation häufig zu Depressionen kam, darf es in Europa bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen nicht verschrieben werden. In den USA darf Rimonabant wegen dieses Risikos überhaupt nicht eingesetzt werden.

27.2.5 Aufmerksamkeitsdefizit mit Hyperaktivitätsstörung

Wie alle anderen psychiatrischen Störungen ist auch ADHS (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) eine bisher rein phänomenologisch charakterisierte Störung. Die neurobiologische Forschung hat in den letzten Jahren einige Erkenntnisse zur Erblichkeit und zu assoziierten neurobiologischen Defiziten erarbeitet, welche bei der Entwicklung von neueren selektiveren Pharmaka genutzt werden. Die genetische Forschung konnte zwischen ADHS und verschiedenen Genen, welche die Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und GABA regulieren, einen Zusammenhang zeigen (Khan u. Faraone 2006). Der am häufigsten replizierte Befund betrifft einen **Polymorphismus des D_4-Dopaminrezeptors.** Neben Dopamin können Noradrenalin und Serotonin Agonisten am D_4-Rezeptor binden, wenngleich mit geringerer Affinität. Dies bedeutet, dass Medikamente, welche eines dieser Katecholamine beeinflussen, auch einen Effekt auf das dopaminerge System ausüben können. Diese Erkenntnisse werden durch die Befunde der Bildgebung unterstützt: Dort fanden sich Veränderungen in dopaminergen und noradrenergen Regelkreisen des dorsolateralen präfrontalen Kortex bestätigt (Spencer et al. 2002a).

Die traditionelle Behandlung der ersten Wahl von ADHS sind **Stimulanzien**, welche Dopamin und Noradrenalin in den verschiedenen Hirnregionen einschließlich des präfrontalen Kortex freisetzen. Da der Einsatz dieser Medikamente häufig bereits im Kindes- und Jugendalter notwendig ist, limitieren die vielen unerwünschten Wirkungen

der Stimulanzien ihren Einsatz. Das Abususpotenzial ist beträchtlich, es wurden Exazerbationen von Tic-Störungen sowie die Induktion von Stimmungsschwankungen und Angststörungen beobachtet (Spencer et al. 2002a).

Die klinische Forschung hat sich deshalb auf der Basis des vermuteten pathophysiologischen Wirkmechanismus der Untersuchung von Antidepressiva mit noradrenerg-dopaminergen Effekten gewidmet. Die **TZA** sind bisher am besten untersucht, und eine Reihe kontrollierter Studien zeigten für Desipramin und Imipramin vergleichbar gute Effekte, wie sie bereits mit Stimulanzien beobachtet werden konnten. Ähnliche positive Wirkungen wurden auch in einigen Untersuchungen mit den **klassischen MAOI** beobachtet. Beide Substanzklassen werden aber wegen ihrer vielfältigen Nebenwirkungen bei Kindern nur selten eingesetzt.

Kontrollierte Studien dokumentieren Wirksamkeit für **Bupropion**. Allerdings wurde Bupropion in der Gesamtbeurteilung weniger gut eingeschätzt als die Stimulanzien. Dennoch sollten künftige Studien längerfristig angelegt werden, weil die kombinierte Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Noradrenalin der Stimulanzienwirkung hinsichtlich des pharmakologischen Wirkprofils recht ähnlich ist. Offene Studien mit neuen Antidepressiva fanden für die SSRI keine Wirksamkeit, während unter **Venlafaxin** gute Ergebnisse erzielt wurden. Der SNRI **Atomoxetin** ist in mehreren größeren Kurz- und Langzeitstudien gut untersucht und gilt als Erfolg versprechende Option, da nebst der guten Effizienz ein günstiges Nebenwirkungsprofil vorliegt (Spencer u. Biederman 2002; Adler u. Chua 2002). Allerdings wird Atomoxetin wegen einiger Berichte über die Induktion von Selbsttötungsgedanken und Lebertoxizität derzeit zurückhaltend beurteilt.

Box

Andere Forschungsansätze befassen sich mit dem **cholinergen Neurotransmittersystem**, welches im Zusammenhang mit ADHS untersucht wird. Dies passt zu den herkömmlichen Neurotransmitterhypothesen, da die dopaminerge Neurotransmission via nikotinerge Aktivierung stimuliert wird. Diese Hypothese wird gestützt durch eine erfolgreiche Studie mit **transdermaler Nikotinapplikation** bei Erwachsenen und einer kontrollierten positiven Studie mit einem selektiven, zentral wirksamen Nikotinanalogon (Spencer et al. 2002b).

27.2.6 Andere Indikationen

Chronische Schmerzen

Viele Studien haben die Wirksamkeit von Antidepressiva bei chronischen Schmerzsyndromen untersucht. In einem neueren Übersichtsartikel kommen die Autoren aufgrund von differenzierten Auswertungen von kontrollierten Untersuchungen sowie vier Metaanalysen zu dem Schluss, dass Antidepressiva bei unterschiedlichen Schmerzsyndromen wirksam sind (Fishbain 2000). Dieser antinozizeptive Effekt wurde bei neuropathischen Schmerzen, psychogenen Schmerzen und somatoformen Schmerzstörungen durch verschiedene Metaanalysen dokumentiert. In den einzelnen Untersuchungen bei akutem Schmerz und den individuellen plazebokontrollierten Studien bei chronischen Schmerzsyndromen fand sich für die Antidepressiva **Duloxetin**, **Venlafaxin** und **Mirtazapin**, welche das noradrenerge und serotoninerge System beeinflussen, im Vergleich zu den SSRI eine bessere Wirksamkeit. Diese Studien untersuchten Patienten mit unterschiedlichen Schmerzsyndromen wie chronische Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, osteoarthritischen oder rheumatoid-arthritischen Schmerzen sowie der Fibromyalgie. Eine vergleichende Bewertung der antinozizeptiven Wirkung selektiver Aminwiederaufnahmehemmer und neuer dual wirkender Substanzen mit **TZA** kam zu dem Ergebnis, das für letztere positive klinische Effekte am besten dokumentiert sind (Micó et al. 2006). Es muss aber auch festgehalten werden, dass sich nur bei etwa einem Drittel der behandelten Patienten mit neuropathischem Schmerz eine Besserung von etwa 50% unter Antidepressiva nachweisen ließ (Finnerup et al. 2005).

Box

Pathophysiologische Überlegungen zur Wirksamkeit der Antidepressiva befassen sich mit einer Dysfunktion der noradrenergen und serotoninergen deszendierenden Bahnen, welche bei der erhöhten Schmerzempfindlichkeit oder der Schmerzentstehung eine Rolle spielen (Briley 2003). Neuere Forschungsansätze haben auch eine veränderte Stressachsenregulation bei Patienten mit Fibromyalgie oder Rückenschmerzen dokumentiert, was auf einen engen Zusammenhang mit stressassoziierten Störungen deutet und zur Entwicklung von innovativeren Therapieansätzen führen kann (Griep et al. 1998).

Pathologisches Spielen

Amerikanischen epidemiologischen Untersuchungen zufolge leiden zwischen 1,2% und 3,4% der Bevölkerung an pathologischem Spielen, das sowohl im DSM IV wie auch in der ICD-10-Klassifikation diagnostisch bei den Impulskontrollstörungen klassifiziert wird. Wenige neurobiologische Untersuchungen deuten auf eine Dysregulation des serotoninergen Neurotransmittersystems hin. Auch Pharmakotherapien sind bisher nicht systematisch umfassend durchgeführt worden. Aufgrund von Fallbeschreibungen wurde die Wirksamkeit von Clomipramin

(DeCaria et al. 1996) vermutet. Einzelne plazebokontrollierte Studien zeigten eine bescheidene Wirksamkeit für den akuten Einsatz von Serotoninwiederaufnahmehemmern (Fluvoxamin; Paroxetin), nicht aber bei der Langzeitbehandlung (Blanco et al. 2002). Die Effektstärke dieser Studie war jedoch nicht überzeugend.

27.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Zur Wahl einer den individuellen Bedürfnissen des Patienten mit Depression angepassten Pharmakotherapie bedarf es umfassender Kenntnisse der biochemischen, allgemeinen und speziellen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der zur Auswahl stehenden Antidepressiva. Dies ist für die klinischen Wirkungsprofile, die Verträglichkeit, die allgemeine Toxizität und das Potenzial für Interaktionen mit anderen Medikamenten von wesentlicher Bedeutung (Übersicht: Verträglichkeitskriterien für die Wahl der Antidepressiva). Der wichtigste Unterschied zwischen den verschiedenen Antidepressivaklassen liegt in ihren **Verträglichkeitsprofilen**. Die neue Generation der Antidepressiva hat i. d. R. ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum und ein geringeres Interaktionspotenzial. Die älteren TZA und die klassischen irreversiblen MAOI sind wegen ihrer Verträglichkeitsrisiken v. a. bei Patienten mit zusätzlichen körperlichen Erkrankungen wie beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen oder neurologischen Störungen problematisch. Die vielfältigen Effekte der TZA auf die monoaminergen Neurotransmittersysteme und Rezeptoren führen zu diversen unerwünschten Wirkungen, welche bei der Wahl des Antidepressivums berücksichtigt werden müssen (Tab. 27.8).

Verträglichkeitskriterien für die Wahl der Antidepressiva

- Systemische Toxizität
- Kardiotoxizität
- Effekte auf autonome Systeme
- Effekte auf kognitive Funktionen
- Sexualstörungen
- Pharmakokinetik und Metabolismus
- Pharmakodynamik

Die Grundlage für die **Behandlungsempfehlungen nach dem Nebenwirkungsprofil** sind die in Tab. 27.9 nach Häufigkeit zusammengestellten klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen der verschiedenen Antidepressiva. Manche Nebenwirkungen treten rasch auf, andere in den ersten 2–4 Wochen nach Therapiebeginn, und können sich unter gleich bleibender Dosierung wieder zurückbilden. Dies trifft v. a. auf die vegetativen Symptome zu. Einige unerwünschte Effekte, z. B. Mundtrockenheit, sexuelle Funktionsstörung oder orthostatische Dysregulation, können fortbestehen und damit eine Dosisanpassung oder einen Substanzwechsel notwendig machen. Nach Beendigung der Medikamenteneinnahme bilden sich diese Nebenwirkungen rasch zurück.

Tab. 27.8. Unerwünschte klinische Effekte durch Blockade verschiedener postsynaptischer Rezeptoren bei TZA

Rezeptortyp	Mögliche klinische Konsequenzen
Muskarinische Acetylcholinrezeptoren	Sehstörungen Mundtrockenheit Sinustachykardie Obstipation Urinretention Kognitive Störungen
α_1-adrenerge Rezeptoren	Potenzierung von antihypertensiven Effekten von Prazosin und Terazosin Orthostaseprobleme, Schwindel, Benommenheit Reflex-Tachykardie
α_2-adrenerge Rezeptoren	Blockade von antihypertensiven Effekten von Clonidin und -Methyldopa
Dopaminerge Rezeptoren	Extrapyramidale Bewegungsstörungen Prolaktinanstieg, Libidoverlust
Histaminerge Rezeptoren (H_1)	Sedierung Gewichtszunahme

TZA trizyklische Antidepressiva

Die gute Kenntnis der **Wirkungen** verschiedener Antidepressiva **auf die einzelnen Organsysteme** ist eine weitere Indikationshilfe, die v. a. auch bei Patienten mit anderen Erkrankungen oder älteren empfindlichen Patienten wichtig sind. TZA sollten bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Herz-Kreislauf-Erkrankung, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, kognitiver Störung, Epilepsie und deliranten Zuständen nicht mehr angewendet werden. Die klassischen MAOI werden nur noch eingeschränkt verordnet. Die Hauptursache hierfür ist die Tyraminpotenzierung durch die MAOI mit der Gefahr der Auslösung von lebensgefährlichen hypertensiven Krisen. Zur Vermeidung dieses Risikos muss eine strikte tyraminarme Diät (Rotwein, Käse) eingehalten werden. Daher wird in Europa eine Therapie mit klassischen MAOI fast nur noch unter stationären Bedingungen durchgeführt.

Die neueren Antidepressiva aus der Substanzklasse der SSRI, SSNRI und SNRI gelten im Vergleich zu den TZA als gut verträglich, da sie keine anticholinergen Effekte, keine Kardiotoxizität und keine orthostatische Hypotonie verursachen und bei Überdosierung wesentlich ungefährlicher sind als TZA.

Tab. 27.9. Nebenwirkungen der Antidepressiva (Mod. nach WFSBP 2007, s. Bauer et al. 2007; Benkert et al. 2007)

Name	Anticholinerg	Nausea/Gastrointestinal	Sedation	Insomnie/Agitation	Sexuelle Dysfunktion	Orthostase	Gewichtsanstieg	Spezielle Nebenwirkungen	Letalität b. Überdosis
Agomelatin[a]	–	–	+	–	–	–	–	C	Niedrig
Amitriptylin	+++	–	+++	–	+	+++	+++	A, B	Hoch
Bupropion	–	+	–	++	–	–	–	A, B	Niedrig
Citalopram	–	++	–	++	++	–	–		Niedrig
Escitalopram	–	++	–	++	++	–	–		Niedrig
Clomipramin	+++	+	+	+	++	++	++	A, B	Mittel
Dibenzepin	+	–	+	–	+	+	+	A, B	Mittel
Doxepin	+++	–	+++	–	++	+++	++	A, B	Hoch
Duloxetin	–	++	–	++	++	–	–	C	?
Fluoxetin	–	++	–	++	++	–	–	C	Niedrig
Fluvoxamin	–	++	+	++	++	–	–	C	Niedrig
Imipramin	++	–	+	++	+	++	++		Hoch
Hypericum	–	–	+	–	–	–	–		Niedrig
Maprotilin	++	–	++	–	+	++	++	B	Hoch
Mianserin	+	–	++	–	–	+	+	Blutbild	Niedrig
Milnacipran	–	++	–	++	++	–	–		Niedrig
Mirtazapin	–	–	++	–	–	+	++		Niedrig
Moclobemid	+	+	–	+	–	–	–		Niedrig
Nortriptylin	+	–	+	+	+	+	+	A, B	Hoch
Paroxetin	+	++	–	++	++	–	–	C	Niedrig
Reboxetin	–	+	–	++	+	++	–		niedrig
Sertralin	–	++	–	++	++	–	–		Niedrig
Tranylcypromin	–	–	–	++	–	+++	–	B	Hoch
Trazodon	–	+	++	–	–	+	+	Priapismus (selten)	Niedrig
Trimipramin	++	–	+++	–	+	++	++	A, B	Hoch
Venlafaxin	–	++	–	++	++	–	–	Hypertension	Niedrig

[a] Antidepressivum im Zulassungsprozess
Schweregrad: +++ stark, ++ mittel, + leicht, – gering bis keine Nebenwirkungen
A EKG-Veränderungen (Reizleitung), *B* Senkung der Krampfschwelle, *C* klinisch signifikante Leberenzymhemmung (CYP-450)

Die unerwünschten Wirkungen der neueren Antidepressiva sind v. a. Folge der allgemeinen Steigerung des sympathischen und serotoninergen Tonus durch die selektive Noradrenalin- und 5-HT-Aufnahmehemmung (Tab. 27.10). Sie sollten deshalb bei Patienten mit den entsprechenden Symptomen infolge einer körperlichen Begleiterkrankung wie beispielsweise Migräne vorsichtig angewendet werden.

Relativ selten, aber sehr beeinträchtigend, sind extrapyramidale Nebenwirkungen der SSRI wie Parkinsonismus, Akathisie oder Dystonien. Ebenfalls selten wurden Bradykardien und Hyponatriämien und/oder Symptome der inadäquaten Vasopressinsekretion (SIAD-Syndrom) berichtet. Die Medikation muss in solchen Fällen i. d. R. abgesetzt werden.

Generell müssen andere Erkrankungen mit dem pharmakologischen Wirkprofil des Antidepressivums in Beziehung gesetzt werden, um die Patienten möglichst wenig durch unerwünschte Effekte zu beeinträchtigen (*WFSBP Guidelines*, s. Bauer et al. 2002). Das gilt auch für bekannte Krankheitsrisiken wie Diabetes oder Osteoporose. Patienten mit Übergewicht beispielsweise sollten besser nicht mit Mirtazapin behandelt werden, weil hierdurch das Körpergewicht weiter ansteigen kann. Einige

Tab. 27.10. Unerwünschte Effekte bei neueren Antidepressiva durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT)

NA-Aufnahme-hemmung	Steigerung des sympathischen Tonus Blutdruckerhöhung Tachykardie Tremor
5-HT-Aufnah-mehemmung	Gastrointestinale Störungen, Nausea, Diarrhö Zu- bzw. Abnahme der Angst Agitiertheit, Insomnie Sexualstörungen Steigerung des serotoninergen Tonus Kopfschmerzen

NA Noradrenalin, *5-HT* Serotonin

Tab. 27.11. Vorschläge zu Antidepressiva bei speziellen somatischen Problemen anhand des Nebenwirkungsprofils

Symptomatik	Geeignete Antidepressiva
Orthostatische Hypotonie	SSRI, Moclobemid, Venlafaxin, Duloxetin, Agomelatin[a]
Hypertonie	SSRI, Mirtazapin, Duloxetin, Agomelatin
Herzkrankheit	SSRI, Mianserin, Mirtazapin, Moclobemid, Duloxetin
Extrapyramidale Symptome	Lofepramin, Mirtazapin, Reboxetin, Agomelatin
Epileptische Krampfanfälle	Moclobemid, Citalopram, Sertralin
Status nach Hirninsult	SSRI, Reboxetin, Mirtazapin
Morbus Parkinson	SSRI
Demenz	SSRI, Moclobemid
Gewichtszunahme	SSRI, Moclobemid, Venlafaxin, Reboxetin, Duloxetin, Agomelatin
Diabetes	SSRI
Schlafstörungen	Mianserin, Mirtazapin, Trazodon, Trimipramin, Agomelatin
Sexuelle Dysfunktion	Mirtazapin, Mianserin, Moclobemid, Duloxetin, Trazodon

[a] Agomelatin, Antidepressivum im Zulassungsprozess

Therapievorschläge zur Wahl des Antidepressivums bei speziellen somatischen Problemen sind in Tab. 27.11 zusammengestellt.

27.3.1 Kardiale Nebenwirkungen

Bei kardiovaskulärer Vorschädigung können Antidepressiva in unterschiedlichem Ausmaß auf die Herzfunktion einwirken. Die wichtigsten Faktoren im Nebenwirkungsprofil der **TZA** sind die **anticholinerge Wirkung** mit Herzfrequenzerhöhung, Reduktion der protektiven parasympathischen Wirkung und Abnahme der Herzfrequenzvariabilität. Der α_1-Rezeptorantagonismus führt v. a. zu Orthostaseproblemen mit Reflextachykardie, koronaren und zerebralen Durchblutungsstörungen und Kollapsneigung. Die chinidinartigen Nebenwirkungen bestehen aus Reizleitungsstörungen mit Depolarisationsstörungen, Arrhythmien und negativ inotropem Effekt.

Die **SSRI** haben ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und sollten gerade bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen bevorzugt verwendet werden. Es gibt sogar Hinweise, dass SSRI bei Herzinfarkt prophylaktisch eingesetzt werden können. Die Gabe von SSRI nach einem Herzinfarkt verringerte im Vergleich zu anderen Antidepressiva und kognitiver Verhaltenstherapie die Mortalitätsrate (Glassman et al. 2002). In einer Studie von Lespérance (2007) wurde der Effekt von **Citalopram** bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und *major depression* untersucht. Dabei fand sich eine deutliche Wirksamkeit des SSRI, unklar blieb allerdings, ob die Antidepressivatherapie auch vor dem Auftreten von Reinfarkten schützt (Glassman u. Bigger 2007).

In Studien besonders gut untersucht bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind **Paroxetin** und **Sertralin**, weshalb sie die erste Wahl bei kardialen Vorerkrankungen sind. Reboxetin und die SSNRI können aufgrund der noradrenergen Komponente das kardiovaskuläre System beeinflussen, deshalb ist besonders auch auf hypertone Reaktionen zu achten. Bei Moclobemid ist eine Blutdruckerhöhung v. a. bei höheren Dosen möglich, was bei arterieller Hypertonie zu beachten ist. Für Trazodon wird die Anwendung bei koronarer Herzerkrankung wegen möglicher orthostatischer Hypertonie und Bradykardie nicht empfohlen. Agomelatin zeigte sich in den bisherigen kontrollierten Studien mit einem günstigen kardiovaskulären Risikoprofil, wird aber aufgrund der schmalen Datenbasis noch nicht zur Anwendung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen herangezogen. Bei Würdigung der kardialen Nebenwirkungen von Antidepressiva muss berücksichtigt werden, dass die Depression selbst ein erheblicher und unabhängiger Risikofaktor bei bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist, der die Mortalität unabhängig vom Suizid erhöht (Grace et al. 2005).

27.3.2 Neurologische Störungen

Zu Behandlungsbeginn kann unter vielen Antidepressiva ein subjektiv störender Tremor auftreten, der sich aber häufig im Verlauf spontan zurückbildet und bei Fortbestehen einen Substanzwechsel notwendig macht. Sehr selten treten rigorartige Tonuserhöhungen der Muskulatur oder dystone **Bewegungsstörungen** auf. Unter SSRI, Venlafaxin und Chlorimipramin wurden periodische Beinbewegungen im Schlaf beobachtet, die auf ein Transmitterungleichgewicht zwischen Serotonin und Dopamin

zurückgeführt werden. Das Restless-Legs-Syndrom wird neben SSRI v. a. von Mirtazapin, seltener auch von Venlafaxin hervorgerufen (Fulda u. Wetter 2007).

Unter trizyklischen Antidepressiva können gehäuft generalisierte zerebrale Krampfanfälle oder Myoklonien auftreten, die v. a. durch zerebrale Vorschädigungen begünstigt werden. Für Bupropion wurden epileptische Anfälle bei Tagesdosen über 300 mg berichtet. Rasche Dosissteigerung, zu hohe Dosen, aber auch abruptes Absetzen erhöhen das Risiko hierfür.

Bei den häufig auftretenden **Depressionen nach Schlaganfall** (ca. 20% bei zerebralen Ischämien) erwiesen sich die SSRI (Fluoxetin, Sertralin, Citalopram) und Reboxetin als wirksam und verträglich. Prospektive Studien mit Sertralin und Mirtazapin sprechen sogar für eine Präventivindikation, indem sofortige Antidepressivagabe nach Schlaganfall zu einer verminderten Depressionsrate und einer Senkung der Sterblichkeit führte (Rasmussen et al. 2003; Holsboer-Trachsler 2003).

Bei **Morbus Parkinson** sollten Clomipramin und Trimipramin wegen der D_2-antagonistischen Komponente vermieden werden. Generell müssen TZA mit großer Zurückhaltung verordnet werden, weil sie gelegentlich auch paranoide Symptome hervorrufen können, v. a. wenn sie mit synthetischen Dopaminagonisten kombiniert werden. SSRI sind Mittel der ersten Wahl, wobei eine Verschlechterung der motorischen Symptomatik im Einzelfall möglich ist.

Bei **Demenz** entspricht die Therapie der Behandlung von geriatrischen Patienten (▶ Kap. 38 und 55). SSRI sind wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils auch hier die Mittel der ersten Wahl. Für demenzkranke Patienten gibt es positive Studien für Citalopram, Sertralin und Moclobemid. TZA sind besonders hier risikoreich und sollten vermieden werden. Die sekundären Amine Nortriptylin und Desipramin können wegen besserer Verträglichkeit in niederen Anfangsdosierungen und langsamer Dosissteigerung eingesetzt werden. Anticholinerge Effekte beeinflussen jedoch die Kognition negativ und können auch bei üblichen Dosierungen Delir, Verwirrtheitszustände oder Desorientierung auslösen.

27.3.3 Sexuelle Funktionsstörungen

Unter SSRI und SSNRI, welche eine Erhöhung der serotoninergen Transmission an 5-HT_2-Rezeptoren bewirken, treten häufiger verzögerte Ejakulation, selten verminderte Libido und Erektionsfähigkeit auf (Hirschfeld 2003). Substanzen mit zusätzlich antagonistischer Wirkung an 5-HT_2-Rezeptoren wie Mirtazapin, Mianserin und Trazodon scheinen diesen Effekt seltener zu induzieren. Trazodon kann in sehr seltenen Fällen zu Priapismus führen (1:100.000). Das Risiko, durch Moclobemid sexuelle Funktionsstörungen hervorzurufen, ist gering. Unter Reboxetin können schmerzhafte Ejakulationen auftreten. Andere Antidepressiva mit anticholinerger Wirkung (TZA) führen häufiger zu Erektionsstörungen. Generell muss bei Antidepressivatherapie an die Möglichkeit einer medikamenteninduzierten sexuellen Funktionsstörung gedacht werden und gegebenenfalls die Substanz gewechselt werden. Dies trifft v. a. in den Fällen zu, in denen das Medikament als Erhaltungstherapie verordnet wird und die depressionsbedingte Reduktion sexuellen Interesses nicht mehr besteht (Clayton et al. 2002).

27.3.4 Hämatopoetisches System

Unter trizyklischen Antidepressiva und Mianserin können sehr selten Leukopenien bzw. Agranulozytosen auftreten. In solchen Fällen muss die Substanz abgesetzt werden. Unter SSRI wurden Alterationen der Thrombozytenfunktion beschrieben, welche das Risiko gastrointestinaler Blutungen wegen verminderter Aggregationsfähigkeit bei herabgesetztem Serotoningehalt erhöhen können. Dies sollte v. a. bei Kombinationen von SSRI mit Antikoagulanzien und Substanzen mit Wirkung auf die Thrombozytenfunktion (z. B. Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidale Antiphlogistika) berücksichtigt werden. Die Berücksichtigung dieser Nebenwirkungen ist v. a. auch bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Schlaganfall wichtig.

27.3.5 Weitere somatische Nebenwirkungen

Antidepressiva, die als 5-HT_2- und H_1-Rezeptorantagonisten wirken, können zu einer klinisch relevanten **Sedierung** und v. a. bei längerfristiger Therapie zu einer **Gewichtszunahme** führen. Beide Effekte können klinisch genutzt werden: Sedierung bei Agitiertheit oder Schlafstörungen, Gewichtszunahme bei vorangegangenem Gewichtsverlust aufgrund von Appetitlosigkeit und verminderter Nahrungsaufnahme. Die Sedierung kann allerdings auch zu einer Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit führen, was für Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen kann. Eine unerwünschte Gewichtszunahme, die auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen nicht anspricht, kann einen Wechsel des Antidepressivums mit einem anderen Wirkprofil notwendig machen. Bei Patienten mit Diabetes sind TZA und die anderen, die Gewichtszunahme beeinflussenden Antidepressiva wie Mirtazapin zu vermeiden. MAOI können zu plötzlichen Hypoglykämien führen und sind deshalb ebenfalls nicht indiziert. Für Sertralin wurde in einer plazebokontrollierten Studie ein günstiger Effekt beschrieben.

Die Notwendigkeit, die den **Diabetes mellitus** häufig **begleitende Depression** zu behandeln, ist mittlerweile auch von der *American Diabetes Association* anerkannt (Simon et al. 2007). Generell sind bei Patienten mit Übergewicht und Diabetes **SSRI** die Medikamente der ersten Wahl. Es gibt eine hohe Evidenz zum engen, wahrscheinlich ursächlichen Zusammenhang zwischen Depression, Stressachsendysregulation und **Osteoporose** als Folgeerkrankung. Neue Untersuchungen beschreiben einen Zusammenhang zwischen langfristiger Einnahme von SSRI und einer niedrigeren Knochendichte mit erhöhtem Knochenfrakturrisiko (Richards et al. 2007; Diem et al. 2007). Zukünftige Studien müssen klären, ob der postulierte Einfluss von SSRI auf den Knochenmetabolismus eine klinisch relevante Rolle spielt. Wichtig ist jedoch, dass das Risiko für Osteoporose, welches durch die depressive Erkrankung und häufige Komorbiditäten (Essstörungen, Alkoholabusus, Diabetes mellitus) erhöht ist, bei der Therapie berücksichtigt wird.

27

Allergische Reaktionen sind unter allen Antidepressiva möglich, wurden aber besonders unter TZA beobachtet; in solchen Fällen ist ein Präparatewechsel indiziert. Obwohl allergische Exantheme v. a. für TZA beschrieben sind, ist es von Interesse, dass die H_1-Blockade von Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin) bei Pruritus und Urtikaria auch ohne depressive Symptomatik genutzt wird. Die bei bipolarer Depression, aber auch zur Wirkungsverstärkung von Antidepressiva und Rezidivprophylaxe häufig angewendeten Antiepileptika sind bei Niereninsuffizienz nicht indiziert. Bei Lamotrigin kommt es selten zu allergischen Hautreaktionen, die behandelbar sind. Allerdings kann Lamotrigin auch zu einer exfoliativen Dermatitis führen. Um diese ernstzunehmenden Nebenwirkungen zu vermeiden, darf Lamotrigin nur langsam aufdosiert werden.

Kontraindikationen

Die wichtigsten Kontraindikationen für alle Antidepressiva sind

1. akute Intoxikation mit Alkohol, Schlafmitteln, Analgetika und Psychopharmaka,
2. akute Manien,
3. Leber- und Nierenerkrankungen,
4. risikoreiche Interaktionen.

Für einzelne Gruppen der Antidepressiva gelten die folgenden Kontraindikationen: Für **Antidepressiva mit anticholinergen Effekten** sind dies

- Prostatahypertrophie,
- Harnverhalt,
- Engwinkelglaukom,
- Pylorusstenose,
- paralytischer Ileus,
- akute Delirien.

Bei bekannten zerebralen Krampfanfällen dürfen Bupropion und TZA nur bei gleichzeitiger Antiepileptikagabe verordnet werden; wenn immer möglich, sollten neuere Substanzen, vorzugsweise SSRI, gegeben werden. Bei kardialen Reizleitungsstörungen sollten TZA vermieden werden, wenn nicht durch internistische Maßnahmen das kardiale Problem kontrolliert ist.

Suizidalität

Depressionen sind potenziell tödlich verlaufende Erkrankungen, es sterben ca. 4–15% der Patienten mit unipolarer Depression durch Suizid. Das Suizidrisiko ist gemäß mehrerer Untersuchungen in der Akutphase der Behandlung und bei der Entlassung aus stationärer Behandlung am größten und korreliert mit dem Schweregrad der Depression. Eine Langzeitstudie beschrieb eine dreimal höhere Suizidrate bei unbehandelten im Vergleich zu behandelten Depressionen (Angst et al. 2005b). Diese Daten machen deutlich, dass eine frühzeitige Diagnose und die rasche Einleitung einer adäquaten Behandlung zur Verhinderung von Suiziden an oberster Stelle stehen.

Mitteilungen über eine Erhöhung der Suizidalität **bei Kindern und Jugendlichen** durch SSRI gaben Anlass zu Verunsicherung und kritischen Diskussionen. Daraufhin wurde in verschiedenen Risikobewertungsverfahren von nationalen und internationalen Arzneimittelbehörden der Einsatz von SSRI und SSNRI im Kindes- und Jugendalter hinsichtlich eines möglicherweise auftretenden erhöhten Risikos für Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen beurteilt. Reanalysen von plazebokontrollierten Studien ergaben Hinweise auf ein erhöhtes Risiko suizidaler Gedanken und suizidaler sowie feindseliger Handlungen nach Therapie mit SSRI oder anderen neuen Antidepressiva. Vollendete Suizide fanden sich in den beurteilten Untersuchungen nicht (Simon et al. 2007). Trotzdem sind diese Befunde von Bedeutung, da mit Ausnahme von Fluoxetin die Evidenzlage bezüglich der antidepressiven Wirksamkeit in dieser Altersgruppe schwach oder fehlend ist.

Die Frage, inwieweit Antidepressiva **bei Erwachsenen** Suizidideen und suizidale Handlungen auslösen können, wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Berichte beschrieben eine Zunahme von Suizidgedanken und Suizidversuchen am Anfang einer Behandlung mit SSRI, jedoch waren diese Effekte mit Nebenwirkungen wie Akathisie, Agitiertheit oder Angst assoziiert. Dagegen ergab eine unabhängige Analyse der FDA-Registrierungsdaten von neun verschiedenen Antidepressiva keinen signifikanten Unterschied zwischen SSRI, anderen Antidepressiva und Plazebo (Khan et al. 2003). Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2005 zeigte eine erhöhte Rate von Suizidversuchen, aber keine Erhöhung der Suizide (Fergusson et al. 2005). Einschränkend zu diesen Befunden muss erwähnt werden, dass Suizide in klinischen Studien zu selten sind,

um statistisch schlüssige Aussagen liefern zu können, da suizidale Patienten i. d. R von vornherein von klinischen Studien ausgeschlossen werden. In einer weiteren bevölkerungsbasierten Fallkontrollstudie fand sich **bei älteren Patienten** unter SSRI im Vergleich zu anderen Antidepressiva ein erhöhtes Suizidrisiko während des ersten Behandlungsmonats. Die höchste Suizidrate fand sich allerdings bei älteren Menschen ohne antidepressive Behandlung. Bei Erwachsenen gibt es somit keinen Grund, an der suizidpräventiven Wirkung der Antidepressiva zu zweifeln.

Box

Ein ausgeprägter suizidinduzierender Effekt der SSRI oder anderer neuerer Antidepressiva kann nicht belegt werden. Es wird jedoch angenommen, dass bei vulnerablen Patienten SSRI oder auch SSNRI durch eine Antriebssteigerung im Rahmen der Besserung sowie durch Nebenwirkungen wie psychomotorische Unruhe in Einzelfällen in der Anfangsphase suizidale Symptome fördern können. Aufgrund dieser Datenlage wurden von der FDA für alle Antidepressiva Warnhinweise ausgesprochen, dass das Risiko für suizidales Verhalten bei jungen Erwachsenen (18–24 Jahre) während der ersten Behandlungsphase (1–2 Monate) erhöht sein kann. Es ergab sich jedoch keine Evidenz, dass für Erwachsene, die älter als 24 Jahre sind, ein erhöhtes Risiko besteht. Bei älteren Patienten über 65 Jahre wurde sogar unter Antidepressivabehandlung ein verringertes Risiko für Suizidalität beschrieben. Im Warnhinweis der FDA wird auch eindeutig unterstrichen, dass die Depression selbst und verschiedene andere schwere psychiatrische Erkrankungen der häufigste Grund für Suizidhandlungen sind (FDA 2007).

27.4 Behandlungsdauer

Patienten, die eine depressive Episode hatten und wieder genesen sind, besitzen ein höheres Risiko, wieder eine depressive Episode zu erleiden als Menschen, die noch nie eine Depression hatten. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität im Alter (Reynolds III et al. 2006). Tatsächlich kommt bei 80–90% der Patienten im Leben mehr als eine depressive Episode vor, und mit jeder depressiven Phase erhöht sich das Risiko für erneute Phasen sowie für eine Zunahme der Schwere der Symptomatik und für eine Chronifizierung. Bei mindestens 20% der Patienten klingt die depressive Symptomatik nicht vollständig ab, und es persistieren so genannte subsyndromale Beschwerden (Mueller et al. 1999; Hollon et al. 2006). Diese **Residualsymptome** sind nicht nur der größte Risikofaktor für Rückfälle (Trivedi et al. 2006b), sondern bedeuten auch anhaltendes Leiden und symptombedingte Einschränkung der Lebensqualität für den Patienten (Judd et al. 2000). Zahlreiche Untersuchungen deuten darauf hin, dass Residualsymptome ein Ausdruck des weiterhin aktiven Krankheitsprozesses sind und damit eine kontinuierliche Behandlung notwendig machen.

Daher zielte die STAR*D-Studie auf das Kriterium **Remission** (Trivedi et al. 2006b). Neurobiologische Daten aus Verlaufsuntersuchungen wie persistierende Stressachsendysregulation und/oder Schlafstrukturveränderungen (Hatzinger et al. 2004) sowie die damit häufig verbundene Reduktion der Hippokampusvolumina (Sheline et al. 1999) unterstützen diese Ansicht. Das Ziel der antidepressiven Therapiestrategie ist die vollständige Remission und die Verhinderung von Rückfällen. Die folgenden Therapiephasen werden im vorgeschlagenen Schema von Kupfer (1993) unterschieden (Abb. 27.2):

1. Akuttherapie,
2. Erhaltungstherapie,
3. Rezidivprophylaxe.

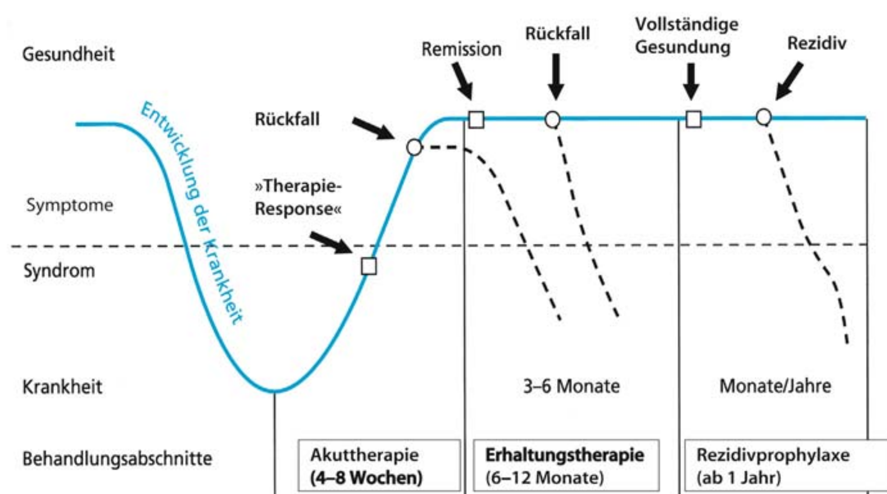


Abb. 27.2. Behandlungsphasen der Depression

27.4.1 Akut- und Erhaltungstherapie

Die **Akuttherapie** umfasst 4–8 Wochen und führt in 50–70% zu einer Remission. Metaanalytische Auswertungen vieler Antidepressivastudien ergaben bezüglich des Wirkungseintritts wichtige neue Gesichtspunkte (Stassen et al. 1997). Wenn innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen keine Besserung von 20% beobachtet wird, ist ein Wirkungseintritt nach 6–8 Wochen eher unwahrscheinlich. Deshalb wird empfohlen, schon nach einem Zeitraum von 2–3 Wochen einen Strategiewechsel der Antidepressivatherapie zu erwägen. Bei älteren Patienten ist dagegen mit einer längeren Wirklatenz zu rechnen.

Die Phase der **Erhaltungstherapie** beansprucht eine Länge bis zu einem Jahr und dient auch dazu, Restsymptome zu behandeln und somit einem Rückfall vorzubeugen. Viele Untersuchungen belegen, dass Patienten, welche die wirksame Therapie nach der akuten Behandlungsphase absetzen, ein signifikant erhöhtes Risiko haben, innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall zu erleiden, während sich für Patienten, welche mit der antidepressiven Therapie fortfahren, das Rückfallrisiko halbiert (Geddes et al. 2003). Zahlreiche, auch unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten durchgeführte Studien stimmen darin überein, dass durch konsequente Erhaltungstherapie das Rückfallrisiko und damit auch die direkte und indirekte Belastung nicht nur der Patienten und ihrer Angehörigen, sondern auch der Wirtschaft und der Sozialsysteme deutlich gemindert werden kann (Vos et al. 2004).

27.4.2 Rezidivprophylaxe

Nach erfolgreicher Akut- und Erhaltungstherapie dient die **Langzeitbehandlung** der Depression der Rezidivprophylaxe. Die Empfehlungen für die Langzeitgabe von Antidepressiva sind uneinheitlich, da es nur eine beschränkte Anzahl von Langzeitstudien zur Wirksamkeit von Antidepressiva bezüglich der Rezidivprophylaxe gibt und keine der randomisierten Studien eine längere Zeitperiode als fünf Jahre umfasst.

Die Daten aus der bisher längsten, fünf Jahre dauernden plazebokontrollierten Langzeittherapiestudie mit **Imipramin** zeigten, dass die Patienten, bei denen die Dosis des Antidepressivums, die in der Akuttherapie wirksam war, beibehalten wurde, vor Rezidiven gut geschützt waren. Wenn die Patienten dagegen die akut wirksame Dosis halbiert hatten, fanden sich mehr Rückfälle (Frank et al. 1993). Das andere wichtige Ergebnis aus dieser Studie war, dass sich das Rezidivrisiko nach Beendigung der erfolgreichen Prophylaxe nicht änderte (Kupfer et al. 1992). Auch wenn diese Studie wegen der geringen Patientenzahl nicht überbewertet werden darf, deutet sie doch zusammen mit den epidemiologischen Verlaufsdaten darauf hin, dass für gewisse Patienten nach Abwägung des individuellen Risikos in Kenntnis der Anamnese und v. a. bei bekannt schweren Verläufen eine längerfristige Behandlung angestrebt werden soll. In Einzelfällen erscheint es sogar sinnvoll, eine lebenslange Therapie einzuleiten.

Neben den ersten Studien mit TZA sind in der Zwischenzeit auch mit den neueren, besser verträglichen Antidepressiva mehrere ein- bis zweijährige Langzeitstudien durchgeführt worden, in denen ihre Effizienz als Rezidivprophylaxe belegt werden konnte. Viele Studien mit **SSRI** zeigen ebenfalls, dass unter der Fortführung der vollen Dosis im Vergleich zu reduzierter Dosis und Plazebo weniger Rückfälle und Rezidive auftreten und allfällige neue Episoden weniger schwer und kürzer sind (Geddes et al. 2003). Eine neuere Langzeitstudie über zwei Jahre belegt auch den rückfallprophylaktischen Effekt für **Venlafaxin** im Vergleich zu Plazebo (Kornstein 2006). Im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva sind für die Langzeitprophylaxe die neueren Antidepressiva aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils zu bevorzugen. Die Frage, ob zwischen den verschiedenen Antidepressivaklassen Unterschiede bezüglich des rezidivprophylaktischen Effekts bestehen, kann aufgrund von fehlenden prospektiven Studien nicht beantwortet werden. In jedem Fall erfordert die Langzeittherapie eine sorgfältige Überwachung und regelmäßige Information von Patienten und Angehörigen hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abschätzung und eine kontinuierliche Auseinandersetzung mit potenziellen Nebenwirkungen. Dies trifft besonders im Alter zu, wenn andere Erkrankungen den Einsatz von Medikamenten erfordern, die mit dem als Prophylaxe gegebenen Antidepressivum in Wechselwirkung treten können.

27.5 Schlussbetrachtung

Die Antidepressiva stellen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit eine der erfolgreichsten Medikamentengruppen der gesamten Medizin dar. Im klinischen Alltag ist dies nicht immer offensichtlich, und ältere sowie v. a. auch neuere Studien, die ambulant oder stationär unter naturalistischen Bedingungen antidepressive Therapien im Verlauf dokumentierten, wie die STAR*D- oder die MARS-Studie (*Munich Antidepressant Response Signature*; *www.MARS-depression.de*) zeigen, dass die aus Zulassungsstudien für neue Antidepressiva bekannten Response- bzw. Remissionsraten im klinischen Alltag nicht erreicht werden.

Beide Studien, die STAR*D- und die MARS-Studie, zielen darauf ab, dem Patienten zum richtigen Zeitpunkt die richtigen Medikamente in der richtigen Dosierung zu geben. Keine der bisher bekannten Studien kann hierzu eine klare Aussage machen. Auch die bisher entdeckten

Zusammenhänge zwischen Genotyp und Therapieansprechen (Tab. 27.6) helfen im klinischen Alltag noch nicht weiter.

Die Neurowissenschaften haben eine Vielfalt hochinteressanter biochemischer Details entdeckt, die uns einen Einblick in die möglichen Mechanismen der jetzt verfügbaren Antidepressiva bieten. Zu einem einheitlichen Bild können wir dies jetzt aber noch nicht zusammenfügen. Wir wissen vor allem auch nicht, welche der alternativen Zielstrukturen bei dem einzelnen Patienten für den antidepressiven Therapieerfolg die entscheidende ist. Hierzu sind weitere Fortschritte auf dem Weg zur **maßgeschneiderten Therapie** (*personalised medicine*) nötig. Die Genotypisierung alleine wird dies nicht hervorbringen, weil sich, anders als das Genom, die Zielstrukturen in ihrer quantitativen Zusammensetzung in Abhängigkeit von exogenen Faktoren und dem Alternsprozess fortlaufend ändern. Von epigenetischen Untersuchungen und der umfassenden Proteinanalytik (Proteomik) werden wir verstehen lernen, weshalb sich das Ansprechen auf Antidepressiva eines einzelnen Patienten von Episode zu Episode so stark verändern kann. Um diese Plastizität klinisch erfassen zu können, benötigen wir Biomarker, die den aktuellen pathologischen Prozess objektiv abbilden und deren Veränderungen verlaufsprädiktiv sind. Die neuroendokrinologische und schlafphysiologische Forschung hat hier einen Erfolg versprechenden Anfang gemacht. Auch von den bildgebenden Verfahren in Verbindung mit der Neuropsychologie sind hier Fortschritte zu erwarten.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist es angesichts der hohen Diversität der potenziellen antidepressiven Mechanismen, die von der Blockade von Ionenkanälen an Neuronen und Gliazellen über die Modulation zellmembranständiger und zytosolischer Rezeptoren bis hin zur Neurogenese reichen, sinnvoll, pragmatisch vorzugehen. Bei Würdigung aller jetzt bekannten Therapiestudien mit den verschiedenen Antidepressiva scheint eine »**Multikomponententherapie**« der mechanistischen Diversität am ehesten gerecht zu werden. Zu beachten ist dabei, dass die TZA aufgrund ihrer geringen pharmakologischen Selektivität diese Multikomponenteneigenschaft in einer Substanz vereinen. Auch die so genannten selektiven Substanzen verlieren in dem Zeitraum, der nötig ist, bis die klinische Wirkung eintritt, ihre Selektivität (Gilmor et al. 2002). Der »Multikomponentenansatz« ist kein Einzelfall in der Medizin. Die Bluthochdruckbehandlung und die Schemata der Krebstherapie sind nur zwei Beispiele für diese pragmatische Vorgehensweise. Von den Zulassungsbehörden ist zu erhoffen, dass sie gegenüber der Entwicklung von Zusatzmedikationen und Kombinationstherapien, die den Wirkungseintritt bereits bekannter Substanzen beschleunigen und die Remissionsraten verbessern, in Zukunft aufgeschlossen sind.

Literatur

Ables AZ, Banghman OL 3rd (2003) Antidepressants update on new agents and indications. Am Fam Physician 67(3): 547–554

Adler LA, Chua HC (2002) Management of ADHD in adults. J Clin Psychiatry 63(Suppl 12): 29–35

Allgulander C, Florea I, Huusom AK (2005) Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. Int J Neuropsychopharmacol 9: 1–11

Altshuler L, Suppes T, Black D et al (2003) Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. Am J Psychiatry 160: 1252–1262

Anderson I (1998) SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. Depress Anxiety 7(Suppl 1): 11–17

Anderson IM (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 58: 19–36

Anderson IM (2001) Meta-analytical studies on new antidepressants. Br Med Bull 57: 161–178

Angst J, Stabl M (1992) Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. Psychopharmacology (Berl) 106(Suppl): 109–113

Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K (2002) Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich Cohort Study. J Affect Disord 72: 125–138

Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A (2005a) Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. J Affect Disord. 84(2-3): 149-157

Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A (2005b) Suicide in 406 mood disorder patients with and without long-term medication: a 40-44 years' follow-up. Arch Suicide Res 9: 279–300

Anttila SAK, Leinonen EVJ (2001) A review of the pharmacological and clinical profile or mirtazapine. CNS Drugs Rev 3: 249–264

Arias B et al (2005) Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT(1A) receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram. J Psychopharmacol 19(2): 166–172

Arias B et al (2006) Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. J Affect Disord 90(2–3): 251–256

Bacaltchuk J, Hay P (2003) Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, Update Software, Oxford, pp 1–32

Backenstrass M, Frank A, Joest K, Hingmann S, Mundt C, Kronmuller KT (2006) A comparative study of nonspecific depressive symptoms and minor depression regarding functional impairment and associated characteristics in primary care. Com Psychiatry 47(1): 35–41

Baghai TC et al (2004) The angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism influences therapeutic outcome in major depressed women, but not in men. Neurosci Lett 363(1): 38–42

Bakish D (1999) The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need. J Clin Psychiatry 60(Suppl 6): 20–24

Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders (2002) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders. World J Biol Psychiatry 3: 171–199

Barden N, Harvey M, Gagné B (2006) Analysis of single nucleotide polymorphisms in genes in the chromosome 12Q24.31 region

points to P2RX7 as a susceptibility Gene to bipolar affective disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 141(4): 374–382
Bauer M, Whybrow P, Angst J et al (2002) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorder. World J Biol Psychiatry 3: 5–43
Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders (2007) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. World J Biol Psychiatry 8(2): 67–104
Bender S, Olbrich HM, Fischer W et al (2003) Antipsychotic efficacy of the antidepressant trimipramine: a double-blind comparison with the phenothiazine perazine. Pharmacopsychiatry 36: 61–69
Benkelfat C, Murphy DL, Zohar J et al (1989) Clomipramine in obsessive-compulsive disorder: further evidence for a serotonergic mechanism of action. Arch Gen Psychiatry 46: 23–28
Benkert O, Hippius H (2007) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
Benkert O, Gründer G, Wetzel H (1997) Is there an advantage to venlafaxine in comparison with other antidepressants? Hum Psychopharmacol Clin Exper 12(1): 53–64
Benkert O, Szegedi A, Kohnen R (2000) Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. J Clin Psychiatry 61: 656–663
Bhardwaj R, Curtis M, Spalding K et al (2006) Neocortical neurogenesis in humans in restricted to development. Proc Natl Acad Sci 103(33): 12564–12568
Bielski RJ, Ventura D, Chang DD (2004) A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 65: 1190–1196
Binder EB, Salyakina D, Lichtner P et al (2004) Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. Nature Genet 36(12): 1319–1325
Blanco C, Petkova E, Ibáñez A, Sáiz-Ruiz J (2002) A pilot placebo-controlled study of fluvoxamine for pathological gambling. Ann Clin Psychiatry 14(1): 9–15
Bonnet U (2003) Moclobemide: therapeutic use and clinical study. CNS Drug Rev 9(1): 97–140
Bridge J, Iyengar S, Salary C et al (2007) Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. A meta-analysis of randomized controlled trial. JAMA 297(15): 1683–1696
Briley M (2003) New hope in the treatment of painful symptoms in depression. Curr Opin Investig Drugs 4(1): 42–45
Brouwer JP et al (2006) Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. Psychoneuroendocrinology 31(10): 1154–1163
Browne G, Steiner M, Roberts J et al (2002) Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. J Affect Disord 68: 317–330
Burrows GD, Maguire KP, Norman TR (1998) Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. J Clin Psychiatry 59(Suppl 14): 4–7
Calabrese JR (2004) Depression mood stabilisation: novel concepts and clinical management. Eur Neuropsychopharmacol 14(Suppl 2): S100-S107
Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Can J Psychiatry 46(Suppl 1): 5S–90S
Carpenter L, Yasmin S, Price L (2002) A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. Biol Psychiatry 51: 183–188
Cassano GB, Baldini Rossi N, Pini S (2002) Psychopharmacology of anxiety disorders. Dialogues Clin Neurosci 4: 271–285
Choi MJ et al (2005) Serotonin receptor 2A gene polymorphism (–1438A/G) and short-term treatment response to citalopram. Neuropsychobiology 52(3): 155–162
Choi MJ et al (2006) Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder. Brain Res 1118(1): 176–182
Clayton A, Pradko F, Croft H et al (2002) Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. J Clin Psychiatry 63(4): 357–366
Cousins DA, Young AH (2007) The armamentarium of treatment for bipolar disorder: a review of the literature 2007. Int J Neuropsychopharmacol 10(3): 411–431
Crochemore C, Lu J, Wu Y et al (2005) Direct targeting of hippocampal neurons for apoptosis by glucocorticoids is reversible by mineralocorticoid receptor activation. Mol Psychiatry 10: 790–798
Cusin C et al (2001) Influence of 5-HTTLPR and TPH variants on illness time course in mood disorders. J Psychiatr Res 35(4): 217–223
Cusin C et al (2002) Influence of monoamine oxidase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRI antidepressant activity. Int J Neuropsychopharmacol 5(1): 27–35
de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. Nature Rev Neurosci 6: 463–475
De Lima MS, Hotopf M (2003) A comparison of active drugs for the treatment of dysthymia. Cochrane Database Syst Rev 3: CD00404
De Lima MS, Montcrieff J (2000) Drugs versus placebo for dysthymia. Cochrane Database Syst Rev 4: CD001130
DeBattista C, Belanoff J, Glass S et al (2006) Mifepristone versus placebo in the treatment of psychosis in patients with psychotic major depression. Biol Psychiatry 60(12): 1343–1349
DeCaria CM, Hollander E, Grossman R, Wong CM, Mosovich SA, Cherkasky S (1996) Diagnosis, neurobiology and treatment of pathological gambling. J Clin Psychiatry 57(Suppl 8): 80–84
Delini-Stula A, Lorenz J, Holsboer-Trachsler E (2002) Pflanzliche Antidepressiva. Schweiz Med Forum (PRAXIS) 48: 1146–1154
Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, Ensrud KE (2007) Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women (The Study of Osteoporotic Fractures). Arch Intern Med 167: 1240–1245
Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW et al (2000) Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. Lancet 356: 1131–1136
Djonova J, Stoller R (2005) Interaktionen von Arzneimitteln mit Hypericum; Aktualisierung der Arzneimittelinformationen. Schweiz Ärztezeitung 86(48): 2657–2658
Dranovsky A, Hen R (2006) Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. Biol Psychiatry 59: 1136–2243
Entsuah A, Rudolph R, Hackett D, Miska S (1996) Efficacy of venlafaxine and placebo during long-term treatment of depression: a pooled analysis of relapse rates. Int Clin Psychopharmacol 11: 137–145
Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM; Pradko JF, Johnson JA (2005) 15 years clinical experience with bupropion HCl: From bupropion to bupropion SR to bupropion XL. Prime Care Companion J Clin Psychiatry 7: 106–113
Fava M, Rush AJ, Wisniewski S et al (2006) A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163(7): 1161–1172
Fawcett J, Barkin RL (1998) A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. J Clin Psychiatry 59: 123–127
FDA (US Food and Drug Administration) (2007) FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications. FDA News, May 2: P07–77

Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B (2005) Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomized controlled trials. Br Med J 330: 396–403

Finnerup N, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH (2005) Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 118(3): 289–305

Fishbain D (2000) Evidence-based data on pain relief with antidepressants. Ann Med 32: 305–316

Frank E, Kupfer DJ, Perel MJ et al (1993) Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. J Affect Disord 27: 139–145

Freeman EW (2002) Treatment of depression associated with the menstrual cycle: premenstrual dysphoria, postpartum depression, and the perimenopause. Dialogues Clin Neurosci 4: 177–191

Frieboes RM, Sonntag A, Yassouridis A, Eap CB, Baumann P, Steiger A (2003) Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression – a pilot study. Pharmacopsychiatry 36(1): 12–17

Fulda S, Wetter TC (2007) Diagnostic algorithm for sleep-related movement disorders (SRMD) in: Kushida CA (ed) Handbook of Sleep Disorders, in press

Gatti F, Bellini L, Gasperini M, Perez J, Zanardi R, Smeraldi E (1996) Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 153: 414–416

Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J (2001) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) for depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, Update Software, Oxford

Geddes JR, Carney SM, Davies C et al (2003) Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 361: 653–661

Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM (2004) Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry 161: 1537–1547

Gilmor ML, Owens M, Nemeroff C (2002) Inhibition of norepinephrine uptake in patients with major depression treated with paroxetine. Am J Psychiatry 159(10): 1702–1710

Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al (2002) Sertraline antidepressant heart attack randomized trial (SADHART). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 288: 701–709

Glassman AH, Bigger JT Jr (2007) Antidepressants in coronary heart disease: SSRIs reduce depression, but do they save lives? JAMA 297(4): 411–412

Gorman JM, Korotzer A, Su G (2002) Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder; pooled analysis of placebo-controlled trials. CNS Spectrums 7(Suppl 1): 40–44

Grace S, Abbey S, Kapral M, Fang J, Nolan R, Steward D (2005) Effects of depression on five year mortality after an acute coronary syndrome. Am J Cardiol 96: 1179–1185

Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER (1998) Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. J Rheumatol 25(7): 1374–1381

Gur T, Conti A, Holden J et al (2007) cAMP response element-binding protein deficiency allows for increased neurogenesis and a rapid onset of antidepressant response. J Neurosci 27(29): 7860–7868

Hageman I, Andersen HS, Jorgensen MB (2001) Post-traumatic stress disorder: a review of psychobiology and pharmacotherapy. Acta Psychiatr Scand 104: 411–422

Hajos M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH (2004) The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. CNS Drug Rev 10: 23–44

Ham BJ et al (2005) No association between the tryptophan hydroxylase gene polymorphism and major depressive disorders and antidepressant response in a Korean population. Psychiatr Genet 15(4): 299–301

Ham BJ et al (2007) Association between the tryptophan hydroxylase-1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31(1): 104–107

Hatzinger M, Hemmeter UM, Baumann K, Holsboer-Trachsler E (2002) The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. J Psychiatr Res 36: 287–297

Hatzinger M, Hemmeter UM, Brand S, Ising M, Holsboer-Trachsler E (2004) Electroencephalographic (EEG) sleep profiles in treatment course and long-term outcome of major depression: association with DEX/CRH-test response. J Psychiatric Res 38: 453–465

Henkel V, Mergl R, Coyne JC et al (2004) Depression with atypical features in a sample of primary care outpatients, prevalence, specific characteristics and consequences. J Affect Disord 83: 237–242

Hilger E, Praschak-Rieder N, Willeit M, Stastny J, Konstandinidis A, Neumeister A, Kasper S (2002) Pharmakotherapie in saisonaler Depression. Nervenarzt 73(1): 22–29

Hirschfeld R (2003) Long-term side effects of SSRIs: sexual dysfunction and weight gain. J Clin Psychiatry 64(Suppl 18): 20–24

Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW et al (2000) Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 57: 76–82

Hohagen F, Fritsch Montero R, Weiss E et al (1994) Treatment of primary insomnia with trimipramine: an alternation to benzodiazepine hypnotics? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 244: 65–72

Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S et al (2006) Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: Preliminary findings from the STAR*D clinical trial. J Psychiatr Res 40: 59–69

Holsboer F (1999a) Molekulare Mechanismen der Depressionstherapie. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg) Handbuch der Molekularen Medizin, Bd 5: Erkrankungen des Zentralnervensystems. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 273–214

Holsboer F (1999b) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. J Psychiatr Res 33: 181–214

Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology 23: 477–501

Holsboer F (2001a) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. J Affect Disord 62: 77–91

Holsboer F (2001b) Prospects for antidepressant drug discovery. Biol Psychol 57: 47–65

Holsboer F (2001c) Antidepressant drug discovery in the postgenomic era. World J Biol Psychiatry 2(4): 165–177

Holsboer-Trachsler E (2003) Die Therapie der Depression in der Neurorehabilitation und die neurobiologischen Wirkmechanismen. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 154(8): 431–439

Holsboer-Trachsler E, Stohler R, Hatzinger M (1991) Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. Psychiatry Res 38: 163–171

Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V (1994) Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment – neurobiological and psychometric assessment of course. J Psychiatr Res 28: 381–399

Holsboer-Trachsler E, Brand S, Hatzinger M, Hemmeter U (2001a) Effects of hypericum extract on sleep-EEG and Dex-CRH-test in patients with depression. Biol Psychiatry 49: 9S

Holsboer-Trachsler E, Seifritz E (2001b) Sleep disorders: psychiatric aspects. In: Sabshin M, Holsboer F (eds) International encyclopedia of the social & behavioral sciences. Elsevier Science, New York, pp 14166–14172

Hong CJ, Wang YS, Tsai SJ (2002) Association study of angiotensin I-converting enzyme polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. J Neural Transm 109(9): 1209–1214

Hong CJ et al (2006) Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. Pharmacogenomics J 6(1): 27–33

Hu XZ et al (2007) Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. Arch Gen Psychiatry 64(7): 783–792

Ising M, Horstmann S, Kloiber S et al (2007) Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression – a potential biomarker? Biol Psychiatry 62(1): 47–54

Joyce PR, Paykel ES (1989) Predictors of drug response in depression. Arch Gen Psychiatry 46: 89–99

Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ et al (2000) Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? Am J Psychiatry 157: 1501–1504

Kasper S (1995) Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analysis of pooled data. Int Clin Psychopharmacol 10(Suppl): 25–25

Kasper S (2001) Hypericum perforatum – a review of clinical studies. Pharmacopsychiatry 34(Suppl 1): S51–S55

Kennedy SH, Emsley R (2006) Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 16(2): 93–100

Ketter T, Manji H, Post M (2003) Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. J Clin Psychopharmacol 23(5): 484–495

Khan SA, Faraone SV (2006) The genetics of ADHD: a literature review of 2005. Curr Psychiatry Rep 8(5): 393–397

Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA (2003) Suicide rates in clinical trials of SSRI's, other antidepressants and placebo: analysis of FDA reports. Am J Psychiatry 160: 790–792

Kielholz P (1971) Diagnose und Therapie der Depression für den Praktiker, 3. Aufl. Lehmanns, München

Kim H et al (2006) Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. JAMA 296(13): 1609–1618

Kirchheiner J, Brockmöller J (2005) Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 77(1): 1–16

Kirchheiner J et al (2007) A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment. Pharmacogenomics J 7(1): 48–55

Kornstein SG (2006) Beyond remission: Rationale and design of the prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study. CNS Spectr 11: 12(Suppl 15): 28–34

Kraft JB et al (2007) Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. Biol Psychiatry 61(6): 734–742

Kuhn R (1957) Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz Med Wochenschr 87: 1135–1140

Kupfer DJ (1993) Management of recurrent depression. J Clin Psychiatry 54(Suppl 2): 29–33

Kupfer DJ, Frank E, Perel JM et al (1992) Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 49: 769–773

Lee HJ et al (2004) Association between a G-protein beta 3 subunit gene polymorphism and the symptomatology and treatment responses of major depressive disorders. Pharmacogenomics J 4(1): 29–33

Lee SH et al (2005) Association between the 5-HT6 receptor C267T polymorphism and response to antidepressant treatment in major depressive disorder. Psychiatry Clin Neurosci 59(2): 140–145

Lemonde S et al (2004) Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. Int J Neuropsychopharmacol 7(4): 501–506

Lepine JP, Caillard V, Bisserbe JC, Troy S, Hotton JM, Boyer P (2004) A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. Am J Psychiatry 161: 836–842

Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D et al (2007) Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease. The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) Trial. JAMA 297(4): 367–379

Levinson D, Devinsky O (1999) Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. Neurology 63(7): 1503–1511

Licinio J et al (2004) Association of a corticotropin-releasing hormone receptor 1 haplotype and antidepressant treatment response in Mexican-Americans. Mol Psychiatry 9(12): 1075–1082

Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C (2005) St. John's wort: meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry 186: 99–107

Lie D, Colamarino S, Song H et al (2005) Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. Nature 437(7063): 1370–1375

Liu Z et al (2007) Association study of corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders. Neurosci Lett 414(2): 155–158

Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E, Kiviruusu O (1994) Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. J Affect Disord 32(3):169–177

Loo H, Hale A, D'haenen H (2002) Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol 17: 239–247

Llorca PM, Azorin JM, Despiegel N, Verpillat P (2005) Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. Int J Clin Pract 3: 268–275

Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME (1999) Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. Neuropsychopharmacology 20: 226–247

Lucae S, Salyakina D, Barden N (2006) P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder. Hum Mol Genet 15: 2438–2445

Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ, Lu Y, Watkin JG, Tran PV (2003) Duloxetine: a new treatment of the emotional and physical symptoms of depression. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 5: 19–28

Mallinckrodt CH, Watkin JG, Liu C, Wohlreich MM, Raskin J (2005) Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a comparison of efficacy in patients with and without melancholic features. BMC Psychiatry 5: 1

Manji H, Drevets W, Charney D (2001) The cellular neurobiology of depression. Nature Med 7(5): 541–547

Marangell LB, Martinez JM, Ketter TA et al; STEP-BD Investigators (2004) Lamotrigine treatment of bipolar disorder: data from the first 500 patients in STEP-BD. Bipolar Disord 6(2): 139-143

McCann DU, Agras WS (1990) Successful treatment of compulsive binge eating with desipramine: a double-blind placebo-controlled study. Am J Psychiatry 147: 1509–1513

McGrath P, Stewart J, Fava M et al (2006) Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163(9): 1531–1541

McMahon FJ et al (2006) Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. Am J Hum Genet 78(5): 804–814

Micó J, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A (2006) Antidepressants and pain. Trends Pharmacol Sci 27(7): 348–354

Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al (2003) The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. J Pharmacol Exp Ther 306: 954–964

Mitte K (2005) A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. J Affect Disord 88: 27–45

Möller HJ, Grunze H, Broich K (2006) Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256(1): 1–16

Montgomery SA (2002) Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. Int Clin Psychopharmacol 17(Suppl 4): S9–S15

Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL; Venlafaxine 335 Study Group (2004a) Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. J Clin Psychiatry 65: 328–336

Montgomery SA, Kennedy SH; Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I (2004b) Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. Int Clin Psychopharmacol 19: 271–280

Montgomery SA, Nil R, Dürr-Pal N, Loft H, Boulenger JP (2005) A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety order. J Clin Psychiatry 66: 1270–1278

Mueller TI, Leon AC, Keller MB et al (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. Am J Psychiatry 156: 1000–1006

Müller WE, Singer A, Wonnemann M (2001) Hyperforin – antidepressant activity by a novel mechanism of action. Pharmacopsychiatry 34(Suppl 1): 98–102

Murphy GM Jr et al (2004) Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. Arch Gen Psychiatry 61(11): 1163–1169

Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL (2005) Interaction of St. John's wort with oral contraceptives: effects of the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. Contraception 71: 402–408

Nakash-Eisikovits, Dierberger A, Westen D (2002) A multidimensional meta-analysis of pharmacotherapy for bulimia nervosa: summarizing the range of outcomes in controlled clinical trials. Harvard Rev Psychiatry July/August: 193–211

Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ, Detke MJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Tran PV (2002) Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. Psychopharmacol Bull 36: 106–132

Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH et al (2006) A comparison of lithium and T_3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163: 1519–1530

Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M et al (2007) Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression). Psychiatr Res 41(3–4): 214-221

Olie JP, Emsley R (2005) Confirmed clinical efficacy of agomelatine (25–50 mg) in major depression: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Eur Neuropsychopharmacol 15: S416

Oscarson M (2003) Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. Clin Chem Lab Med 41(4): 573–580

Pae CU et al (2007a) Dysbindin associated with selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant efficacy. Pharmacogenet Genomics 17(1): 69–75

Pae CU et al (2007b) Heat-shock protein-70 genes and response to antidepressants in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31(5): 1006–1011

Papakostas GI, Fava M (2006) A meta-analysis of clinical trials comparing Milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 17(1): 32–36

Papiol S et al (2007) Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment. J Affect Disord, in press

Paykel ES (1972) Depressive typologies and response to amitriptyline. Br J Psychiatry 120: 147–152

Paykel ES (1998) Remission and residual symptomatology in major depression. Psychopathology 31: 5–14

Perry PJ (1996) Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. J Affect Disord 39: 1–6

Peters EJ et al (2004) Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response. Mol Psychiatry 9(9): 879–889

Preskorn SH (1997) Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors: an overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. Clin Pharmacokinet 32(Suppl 1): 1–21

Raskin A, Crook TA (1976) The endogenous-neurotic distinction as a predictor of response to antidepressant drugs. Psychol Med 6: 59–70

Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL et al (2003) A double-blind placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. Psychosomatics 44 (3): 216–221

Renynghe de Voxurie GE (1968) Anafranil (g34586) in obsessive neurosis. Acta Neurol Belg 68: 787–792

Reynolds III C, Dew M, Pollock B et al (2006) Maintenance treatment of major depression in old age. N Engl J Med 354(11): 1130–1138

Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prioer JC, Goltzman D; for the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group (2007) Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med 167: 188–194

Rocca P, Fonzo V, Ravizza L, Rocca G , Scotta M, Zanalda E, Bogetto F (2002) A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. J Affect Disord 70(3): 313–317

Rothschild AJ (2003) Challenges in the treatment of depression with psychotic features. Biol Psychiatry 53: 680–690

Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT (1993) Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. J Clin Psychiatry 54: 338–342

Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R (1998) A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. J Clin Psychopharmacol 18: 136–144

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al; STAR*D Study Team (2006) Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 354(12): 1231-1242

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al (2007) Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 356: 1711–1722

Saletu-Zyhlarz GM, Anderer P, Arnold O, Saletu B (2003) Confirmation of the neurophysiologically predicted therapeutic effects of trazodone on its target symptoms depression, anxiety and insomnia by postmarketing clinical studies with a controlled-release formulation in depressed outpatients. Neuropsychobiology 48(4): 194–208

Sartorius N, Üstün TB (1995) Mixed anxiety and depressive disorder. Psychopathology 28(Suppl 1): 21–25

Sato K et al (2002) Association between –1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. Neuropsychobiology 46(3): 136–140

Schatzberg AF (2000) New indications for antidepressants. J Clin Psychiatry 61(Suppl 11): 9–17

Schatzberg AF (2003) New approaches to managing psychotic depression. J Clin Psychiatry 64(Suppl 1): 19–23

Schatzberg AF, Rothschild A, Langlais PJ, Bird E, Cole J (1985) A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotric depression and related states. J Psychiatr Res 19: 57–64

Schatzberg AF, Blier P, Delgado P, Fava M, Haddad P, Shelton R (2006) Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. J Clin Psychiatry 67(Suppl 4): 27–30

Schweitzer I, Burrows G, Tuckwell V et al (2001) Sustained response to open-label venlafaxine in drug-resistant major depression. J Clin Psychopharmacol 21: 185–189

Serretti A et al (2003) SSRIs antidepressant activity is influenced by G beta 3 variants. Eur Neuropsychopharmacol 13(2): 117–122

Serretti A et al (2004) The C(–1019)G polymorphism of the 5-HT1A gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings. Int J Neuropsychopharmacol 7(4): 453–460

Serretti A et al (2007) Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. Mol Psychiatry 12(3): 247–257

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 19: 5034–5043

Simon G, Katon W, Lin E et al (2007) Cost-effectiveness of systematic depression treatment among people with diabetes mellitus. Arch Gen Psychiatry 64(1): 65–72

Simpson GM, Lee HL, Cuche Z et al (1976) Two doses of imipramine in hospitalized endogenous and neurotic depressions. Arch Gen Psychiatry 33: 1093–1102

Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F et al (2002) Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. Mol Psychiatry 3: 508–511

Sogaard J, Lane R, Latimer P et al (1999) A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. J Psychopharmacol 13(4): 406–414

Solomon DA, Keller MB, Leon AC et al (1997) Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. Arch Gen Psychiatry 54: 1001–1006

Spencer TJ, Biederman J (2002) Non-stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. J Attention Disord 6(Suppl 1): 109–115

Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV (2002a) Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 63(Suppl 12): 3–9

Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV (2002b) Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. J Clin Psychiatry 63(Suppl 12): 16–22

Spiker DD, Weiss JC, Dealy RS et al (1985) The pharmacological treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 142: 430–436

Stahl SM (2000) Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications, 2nd edn. Cambridge University Press

Stahl MS (2005) Essential psychopharmacology. The prescriber's guide. Cambridge University Press

Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A (1997) Delayed onset of action of antidepressants? Survey of recent results. Eur Psychiatry 12: 166–176

Stein DJ, Wreford Andersen E, Tonnoir B, Fineberg N (2007) Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. Curr Med Res Opin 23(4): 701–711

Suzuki Y, Sawamura K, Someya T (2004) The effects of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. Pharmacogenomics J 4(4): 283–286

Suzuki Y, Sawamura K, Someya T (2006) Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and Cytochrome P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. Neuropsychopharmacology 31(4): 825–831

Swindle RW, Rosenbaum JF, Mallinckrodt CH, Lu Y, Andorn AC, Watkin JG, Detke MJ (2004) Efficacy of duloxetine treatment: analysis of pooled data from six placebo- and SSRI-controlled clinical trials. Poster, CINP, Paris, France

Szegedi A et al (2005) The catechol-*O*-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. Pharmacogenomics J 5(1): 49–53

Tenn CC, Niles LP (1997) The antidopaminergic action of S-20098 is mediated by benzodiazepine/GABA(A) receptors in the striatum. Brain Res 756: 293–296

Thase ME (2002) What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? J Clin Psychiatry 63: 95–103

Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ (1995) MAOIs in the contemporary treatment of depression. Neuropsychopharmacology 12: 185–219

Thase M, Entsuah A, Rudolph R (2001) Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry 178: 234–241

Thase ME, Haight BR, Richard N et al (2005) Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 66: 974–981

The Hypericum Depression Trial Study Group (2002) Effect of Hypericum perforatum (St. John's wort) in major depressive disorder. A randomized controlled trial. JAMA 287: 1807–1814

The Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases an 3,000 shared controls. Nature 447(7145): 661–678

Thoren P, Asberg M, Cronholm B et al (1980) Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. Arch Gen Psychiatry 37: 1281–1285

Trivedi M, Fava M, Wisniewski S et al (2006a) Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 354: 1243–1252

Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al (2006b) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry 163: 28–40

Üstün TB, Sartorius N (1995) Mental illness in general health care: an international study. Wiley, Chichester

Uhr M, Steckler T, Yassouridis A, Holsboer F (2000) Penetration of amitriptyline, but not fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr 1a P-glycoprotein gene disruption. Neuropsychopharmacology 22: 380–387
Uhr M, Grauer M, Holsboer F (2003) Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with abcb ab (mdr1ab) P-glycoprotein gene disruption. Biol Psychiatry 54: 840–846
van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ (2000) The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Clin Psychopharmacol 15(Suppl 2): S15–23
van Rossum EF et al (2006) Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. Biol Psychiatry 59(8): 681–688
Vos T, Haby M, Barendregt J, Kruijshaar M, Corry J, Andrews G (2004) The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. Arch Gen Psychiatry 61(11): 1097–103
Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RMJ, Metz A (2002) Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk of relapse of depression. Biol Psychiatry 51: 753–761
Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA (2006) Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 188: 410–415
Wilkie MJ et al (2007) A splice site polymorphism in the G-protein beta subunit influences antidepressant efficacy in depression. Pharmacogenet Genomics 17(3): 207–215
Wong ML et al (2006) Phosphodiesterase genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant treatment response. Proc Natl Acad Sci USA 103(41): 15124–15129
Yamada M, Iwabuchi T, Takahashi K et al (2005) Identification and expression of frizzled-3 protein in rat frontal cortex after antidepressant and electroconvulsive treatment, J Pharmacol Sci 99(3): 239–246
Yehuda R (2001) Biology of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 62(Suppl 17): 41–46
Yoshida K et al (2002) Monoamine oxidase: a gene polymorphism, tryptophan hydroxylase gene polymorphism and antidepressant response to fluvoxamine in Japanese patients with major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 26(7–8): 1279–1283
Yoshida K et al (2004) Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. Am J Psychiatry 161(9): 1575–1580
Youdim M, Edmondson D, Tipton K (2006) The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. Nature Rev Neurosci 7(4): 295–309
Yu YW et al (2005) Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. Neuropsychopharmacology 30(9): 1719–17123
Yu YW et al (2006) Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders. Eur Neuropsychopharmacol 16(7): 498–503
Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D et al (1996) Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. J Clin Psychopharmacol 20: 105–106
Zhu AJ, Walsh BT (2002) Pharmacologic treatment of eating disorders. Can J Psychiatry 47(3): 227–234
Zlotos DP (2005) Recent advances in melatonin receptor ligands. Arch Pharm (Weinheim) 338: 229–247
Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. J Psychiatr Res 3: 171–81
Zohar J, Amital D, Cropp HD, Cohen-Rappaport G, Zinger Y, Sasson Y (2000) Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of posttraumatic stress disorder. Dialogues in Clin Neurosci 2(1): 37–43
Zohar J, Insel TR, Zohar-Kadouch RC et al (1988) Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: effects of chronic clomipramine treatment. Arch Gen Psychiatry 45: 167–172
Zill P et al (2000) Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment. Neuroreport 11(9): 1893–1897

28 Medikamente zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen

Heinz Grunze und Anna Forsthoff

28.1 Überblick

Die medikamentöse Behandlung bipolarer Störungen basiert, grob unterschieden, auf zwei Säulen: Stimmungsstabilisierern (die etwas holprige Übersetzung des englischen *mood stabilizer*) sowie Interventionsmedikamenten. In der älteren deutschen Literatur wird für Stimmungsstabilisierer auch oft der Begriff Phasenprophylaktika gebraucht. Dies spiegelt jedoch nur einen Aspekt dessen wider, was von den Medikamenten erwartet wird: Sie sollen nämlich nicht nur einen Rückfall verhüten, sondern auch eine akute Episode behandeln können. Als Interventionsmedikamente stehen verschiedenste Substanzen zur Verfügung, je nachdem, welches Symptom oder Syndrom durch den Stimmungsstabilisierer nicht hinreichend in den Griff zu bekommen ist. In der manischen Episode sind dies in der Regel konventionelle und atypische Antipsychotika, in der depressiven Episode die verschiedensten Antidepressiva. Sowohl in Manie als auch in Depression wird zusätzlich häufig Gebrauch von Benzodiazepinen gemacht, entweder zur Sedierung in manischen Episoden oder zur Anxiolyse und Schlafinduktion in beiden Affektauslenkungen. Diese Medikamente werden detailliert in den jeweiligen Kapiteln zu Antipsychotika (▶ Kap. 29), Anxiolytika und Hypnotika (▶ Kap. 30) sowie Antidepressiva (▶ Kap. 27) abgehandelt, weswegen dieser Beitrag sich schwerpunktmäßig auf die Stimmungsstabilisierer konzentriert.

28

Box

Der **ideale Stimmungsstabilisierer** wäre eine Substanz, die sowohl manische, gemischte als auch depressive Phasen behandelt und ihr Wiederauftreten verhindert. Dabei sollte er in der Anwendung sicher und gut verträglich sein und gleichzeitig keinen so genannten *switch* auslösen, d. h. die depressive Phase dadurch beenden, dass eine Manie induziert wird oder umgekehrt. Darüber hinaus sollte er gute Wirksamkeit nicht nur bei typischen Bipolar-I-Störungen, sondern im gesamten Spektrum bipolarer Störungen, also auch bei Bipolar-II-Störungen, Zyklothymie und anderen Randformen zeigen (◘ Übersicht).

Es wird relativ schnell klar, dass keine einzelne Substanz alle der o. g. Voraussetzungen (◘ Box) in einem zufriedenstellenden Maß erfüllen kann. Aus diesem Grund sind die heutigen Anforderungen an einen Stimmungsstabilisierer weitaus bescheidener. Um als Stimmungsstabilisierer zu gelten, wird es heute als hinreichend angesehen, wenn das Medikament zumindest eine Form der Akutsymptomatik – also **entweder Manie oder Depression** – behandeln kann und zusätzlich für diese Episode phasenprophylaktisch wirksam ist. Allerdings gilt auch hier, neben der Forderung nach Sicherheit und guter Verträglichkeit, dass die Substanz ein möglichst geringes bzw. fehlendes Switch-Potenzial aufweisen sollte.

Bipolare Störungen im engeren Sinne nach DSM IV (*American Psychiatric Association* 1996)

- **Bipolar I**
  ≥ 1 manische oder gemischte Episode
- **Bipolar II**
  Rezidivierend typische Depressionen mit Hypomanien
- **Zyklothymie**
  ≥ 2 Jahre Wechsel von Depressionen und Hypomanien, die aber nie lang und schwer genug sind, um die Kriterien einer Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung zu erfüllen

Stimmungsstabilisierer werden in der Literatur dementsprechend auch in Stimmungsstabilisierer der **Klasse A** (Stabilisierung von *above*, also aus der Manie heraus) und Stimmungsstabilisierer der **Klasse B** (Stabilisierung von *below*, also aus der Depression heraus) unterteilt. In Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf des Patienten – also ob Manien oder Depressionen im Vordergrund stehen – wird man sich primär eines Stimmungsstabilisierers der jeweiligen Klasse bedienen.

Dieses Kapitel konzentriert sich auf die vier am häufigsten eingesetzten Stimmungsstabilisierer:
- Lithium,
- Valproat,
- Carbamazepin,
- Lamotrigin.

Atypische Antipsychotika, die wie z. B. Olanzapin ebenfalls diese Kriterien erfüllen, werden hier nur kurz gestreift und ausführlicher in ▶ Kap. 29 behandelt.

Darüber hinaus gibt es verschiedene weitere Substanzen, die **Teilaspekte eines Stimmungsstabilisierers** erfüllen mögen, einen letztgültigen Nachweis in kontrollierten klinischen Untersuchungen aber entweder nicht oder noch nicht erbringen konnten. So werden bei bipolaren Störungen u. a. die **Antiepileptika**
- Gabapentin,
- Topiramat,
- Zonisamid sowie
- Levetirazetam

eingesetzt. Hierbei konnten beispielsweise die ersten beiden keinen Wirknachweis in kontrollierten Studien zur

akuten Manie erbringen, weswegen vonseiten der herstellenden Firmen auf eine weitere Untersuchung in anderen Indikationen, wie z. B. der Phasenprophylaxe, bis jetzt verzichtet wurde. Für die beiden letztgenannten Substanzen gibt es bisher nur aus offenen Studien Hinweise für eine Wirksamkeit, doppelblind kontrollierte Untersuchungen stehen jedoch noch aus.

Außerhalb der Antiepileptika werden Substanzen wie beispielsweise **Calciumantagonisten** oder **Omega-3-Fettsäuren** auf ihre mögliche Wirksamkeit als Stimmungsstabilisierer untersucht. Auch hier fehlt eine ausreichende Datenlage, um ein endgültiges Urteil über ihre stimmungsstabilisierenden Eigenschaften fällen zu können.

28.2 Neurobiologische Grundlagen

Die zur Verfügung stehenden, in diesem Kapitel besprochenen Stimmungsstabilisierer weisen – anders als z. B. die meisten Antidepressiva oder Antipsychotika – **keine einheitliche chemische Struktur** auf. Das Spektrum reicht von einem einfachen Molekül wie Lithium über verzweigtkettige Fettsäuren bis hin zu strukturellen Abkömmlingen trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika vom Chlorpromazintyp, wie z. B. Carbamazepin. Letzteres wiederum steht auch gleichzeitig den Atypika vom Clozapintyp chemisch relativ nahe. Bei der Heterogenität der Strukturen mag es daher überraschen, dass diese Substanzen doch z. T. relativ ähnliche Wirkmechanismen aufweisen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

28.2.1 Wirkmechanismen

Symptomatik und langfristiger Verlauf bipolarer Störungen lassen sich nicht allein durch kurzfristige und selektive Neurotransmitterveränderungen erklären, sondern involvieren längerfristig auftretende, nachgeschaltete, intrazelluläre Veränderungen sowie Interaktionen mit neuroendokrinen Regelkreisen. Für die Wirkung von Stimmungsstabilisierern sind insbesondere die **Veränderungen des Second-Messenger-Systems** sowie der **Synthese einiger Proteine** entscheidend, denn Rezeptoreffekte von Lithium, Valproat oder Carbamazepin sind entweder nicht vorhanden oder relativ unspezifisch.

Regulation des Inositolphosphatstoffwechselwegs und Neuroprotektion

Die meisten Erkenntnisse liegen zum Wirkmechanismus von **Lithium** und **Valproat** vor. Ein zentraler Angriffspunkt scheint dabei der Inositolphosphatstoffwechselweg zu sein, wobei beide Substanzen synergistisch regulierend eingreifen und die Aktivität nachgeschalteter Proteinkinasen vermindern (O'Donnell et al. 2003). Die Aktivität der Proteinkinase wird aber auch über andere Mechanismen, wie z. B. die **intrazelluläre Calciumkonzentration** entscheidend beeinflusst. Auch spannungsabhängige Ionenkanäle (Grunze et al. 1998; Grunze u. Walden 1997) sowie die nachgeschaltete Adenylatcyclase und Proteinkinase (Brunello u. Tascedda 2003) werden durch Stimmungsstabilisierer unmittelbar beeinflusst. Im Zellkern selbst bewirken sie schließlich Veränderungen struktureller Proteine und verbessern die langfristige Überlebensfähigkeit des Neurons durch **zytoprotektive Mechanismen**, wie z. B. die Aktivierung molekularer Chaperone, der Stickstoffmonoxidsynthase (NO-Synthase) und verschiedener zytoprotektiver Proteine (Manji et al. 2000).

Einen Überblick über diese komplexen, z. T. erst in Ansätzen verstandenen Mechanismen bietet ◘ Abb. 28.1. Dargestellt sind die verschiedenen **Einflussfaktoren auf die Neuroplastizität und die Überlebensfähigkeit der Zelle** bei affektiven Störungen. Genetische und entwicklungsbedingte Faktoren, rezidivierende affektive Episoden (und die damit verbundene Erhöhung der Glucokortikoide) sowie ein Fortschreiten der Erkrankung können zu verminderter zellulärer Überlebensfähigkeit, Volumenreduktionen und Atrophie bis zum Zelltod – wie bei affektiven Störungen beobachtet – beitragen.

BCL-2

Eine Schlüsselposition für die Neuroprotektion nimmt **Bcl-2** (*B cell lymphoma protein 2*) ein, ein antiapoptotisches Protein, welches sowohl neuroprotektive als auch neurotrophe Effekte wie z. B. Axon- und Neuritenregeneration aufweist (Chen et al. 1997). Die Synthese von Bcl-2 kann sowohl durch **Lithium** als auch durch **Valproat** direkt, aber auch indirekt über den **ERK-MAP-Kinase-Signalweg** (durch extrazelluläre Signale regulierte Kinase oder mitogenaktivierte Proteinkinase-Stoffwechselweg) hochreguliert werden. Neben dem Abbau von Vorstufen von Cystein-Proteasen (sog. Caspasen) verhindert Bcl-2 auch die Freisetzung mitochondrialer apoptogener Faktoren wie Calcium, Cytochrom C und AIF (*apoptosis-inducing factor*) und fördert umgekehrt die Calciumwiederaufnahme in die Mitochondrien. Mitochondrien zeigen als Vorstufe einer Apoptose deutliche Veränderungen ihrer Membranintegrität mit einer Störung des inneren transmembranösen Potenzials ($\Delta\phi m$) und der Freisetzung sonst membranständiger Proteine; Bcl-2 stabilisiert die mitochondriale Membran und verhindert die Öffnung großporiger Membrankanäle (*permeability transition pores*, PTP). Weitere zentrale Rollen spielen NGF (*nerve growth factor*) und BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) und ihre respektiven Rezeptoren trkA und trkB. Eine erhöhte Nettosynthese von BDNF wird z. B. unter chronischer antidepressiver Therapie gesehen. Wie schon erwähnt, hat schließlich auch der ERK-MAP-Kinase-Stoffwechselweg, der u. a. durch Valproat induziert wird,

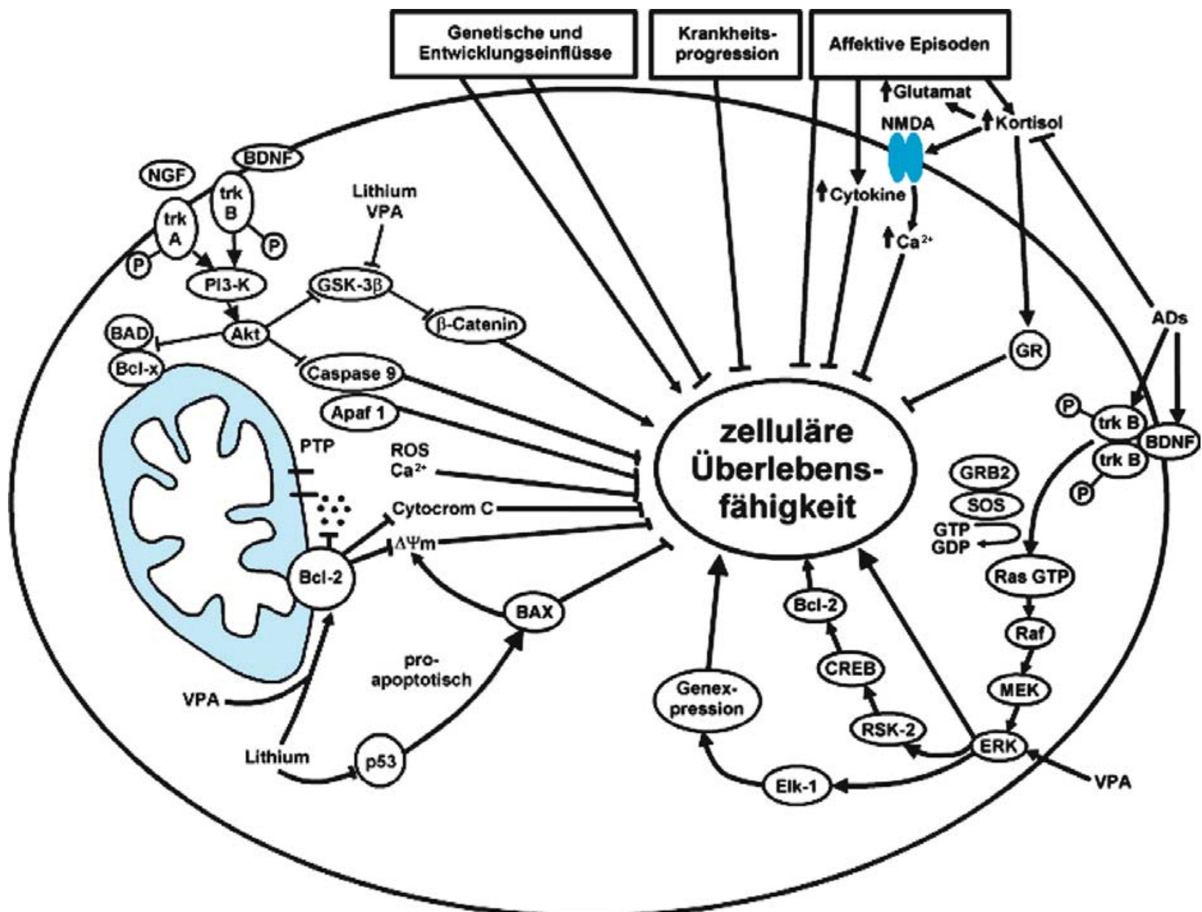


Abb. 28.1. Affektive Störungen und zelluläre Überlebensfähigkeit, Erläuterungen s. Text. (Aus: Grunze et al. 2004, mit freundlicher Genehmigung)

als Nettoeffekt eine Erhöhung von Bcl-2 über erhöhte Expression von CREB (*cAMP response element binding protein*) zur Folge.

Neuroprotektive Effekte von Antidepressiva

Wie Abb. 28.1 zu entnehmen ist, haben nicht nur Stimmungsstabilisierer wie Valproat oder Lithium, sondern auch Antidepressiva neuroprotektive Effekte. Neben Antidepressiva kann auch die Elektrokrampftherapie durch die Stimulierung des BDNF unmittelbar neurotrophe Effekte ausüben (Duman u. Vaidya 1998). **Lang dauernde Antidepressivatherapie** führt zu einer Hochregulierung von BDNF und einem seiner Rezeptoren, TRKB (Manji et al. 2003). Darüber hinaus (nicht in der Abbildung dargestellt) erhöht chronische Antidepressivagabe das intrazelluläre Angebot an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) als Effekt der Bindung an β-adrenerge Rezeptoren sowie an 5-HT_2-Rezeptoren. Damit gehen eine Aktivierung der G-Proteine und damit konsekutiv der Adenylatcyclase, der cAMP-abhängigen Proteinkinase sowie von CREB einher. Diesen Mechanismus teilen dabei interessanterweise Substanzen verschiedenster Klassen und Rezeptorprofile, wie Desipramin, Fluoxetin und Tranylcypromin (Thome et al. 2000).

Darüber hinaus korreliert die Dauer bis zur Induktion der CREB-Synthese gut mit dem Zeitpunkt einer klinisch normalerweise einsetzenden antidepressiven Wirkung, nämlich etwa nach 10–21 Tagen.

Aktivierung von CREB

Die Aktivierung von CREB, das im Inositolphosphat-Second-Messenger-Weg entsteht, kann auch durch **Proteinkinase C** erfolgen und unterliegt somit auch der Regulation durch **Lithium** und **Valproat**. Ebenfalls kann CREB über den ERK-MAP-Kinase-Stoffwechselweg aktiviert werden, der seinerseits wiederum durch Valproat stimuliert werden kann. Letztendlich führt die Aktivierung von CREB zu einer Synthese des zentralen, zytoprotektiven, antiapoptotischen Proteins **Bcl-2**. Mitochondrienständiges Bcl-2 kann zusätzlich direkt durch Lithium oder Valproat stimuliert werden. Interessanterweise kann auch Clozapin, dem als atypischen Antipsychotikum stimmungsstabilisierende Eigenschaften zugeschrieben werden, eine Erhöhung der Bcl-2-Konzentration bewirken.

Box

Die Vermutung liegt nahe, dass die Synthese von CREB, das außer durch die bereits erwähnte Stimulation β-adrenerger Rezeptoren sowie von 5-HT_2-Rezeptoren auch über weitere Serotoninrezeptorsubtypen aktiviert werden kann, eine zentrale Endstrecke der Wirkung von Antidepressiva darstellt.

Hemmung der Glykogensynthase-Kinase-3β

Wie Abb. 28.1 zu entnehmen ist, kann Lithium, aber auch Valproat, zusätzlich die Glykogensynthase-Kinase-3β (GSK-3β) in therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmen. GSK-3β spielt ebenfalls eine wichtige Rolle für langfristige Umbauprozesse des Zytoskeletts (Pap u. Cooper 1998). Überexprimierung von GSK-3β führt zu einer vermehrten Apoptose und potenziert die Staurosporin-induzierte Caspaseaktivität. Inhibitorische Effekte auf GSK-3β zeigten in therapeutisch relevanten Konzentrationen **Lithium** und **Valproat**, interessanterweise aber nicht Carbamazepin (Chen et al. 1999). Zusammen mit Befunden, die keine Wirksamkeit von Carbamazepin auf den ERK-MAP-Kinase-Weg und Bcl-2 zeigen, kann daher spekuliert werden, ob auf der Ebene der Förderung bzw. Behinderung zellulärer Umbauprozesse eine Erklärung zu finden ist, warum in der Langzeitprophylaxe z. B. Carbamazepin nicht wie Lithium eine längerfristige, stabilisierende Wirkung aufweist (Hartong et al. 2003).

Lithiuminduzierte Neurogenese

Lithium kann möglicherweise nicht nur den Zelluntergang verhindern, sondern die Neurogenese sogar aktiv fördern. Anzeichen für eine lithiuminduzierte **hippokampale** Neurogenese finden sich in Untersuchungen an Zellkulturen (Eriksson et al. 1998). Auch bei Patienten mit bipolarer Störung zeigt sich nach vierwöchiger Lithiumtherapie in der Magnetresonanzspektroskopie ein deutlicher Konzentrationsanstieg von *N*-Acetylaspartat (NAA; Moore et al. 2000). NAA wird als Marker neuronaler Intaktheit und Funktionstüchtigkeit angesehen. In einer Folgeuntersuchung ließ sich eine langfristige Zunahme der **grauen Substanz** bei Patienten mit bipolarer Störung unter Lithiumtherapie nachweisen (Glitz et al. 2002)

Box

Bestätigten sich die unter ▶ 28.2.1 dargestellten Befunde in weiteren Untersuchungen, so wären dies erste Hinweise auf eine – über eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses hinausgehende – mögliche Therapie im Sinne einer Umkehr des Krankheitsprozesses durch Stimmungsstabilisierer.

28.2.2 Wirkungen in In-vivo- und In-vitro-Tiermodellen

Eine Vielzahl verschiedener Tiermodelle existiert für die Depression, alle mit ihren eigenen spezifischen Vor- und Nachteilen (▶ Kap. 10). Für die Manie wurden überwiegend Modelle amphetamininduzierter Verhaltensauffälligkeiten verwendet; dies kann aber nur einen Teilaspekt der Manie, wie eine gesteigerte psychomotorische Unruhe, darstellen. Langzeitmodelle, die v. a. den biphasischen Verlauf der Erkrankung widerspiegeln, konnten hingegen bisher nicht etabliert werden.

Amygdala-Kindlingmodell

Ein Aspekt des Langzeitverlaufs, nämlich die zunehmend häufigere Wiederkehr von Episoden im Sinne einer zunehmenden Vulnerabilität, lässt sich jedoch in Teilaspekten durch das so genannte Amygdala-Kindlingmodell simulieren. Die Veränderungen in der Amygdala unter **repetitiver elektrischer Stimulierung**, wie wir dies aus der Epilepsieforschung kennen, könnte ein zentrales morphologisches Korrelat der zyklischen Eigendynamik der bipolaren Erkrankung darstellen (Weiss u. Post 1998). Wiederholte elektrische Stimulation, insbesondere der basolateralen Amygdala, senkt die Schwelle eines epileptischen Anfalls ab und kann schließlich zu spontaner epileptischer Aktivität führen (Rainnie et al. 1992). Dabei findet auf synaptischer Ebene eine Verstärkung glutamaterger Mechanismen bei gleichzeitiger Abschwächung GABAerger Transmission statt. Die Analogie zu der abnehmenden Wichtigkeit äußerer psychosozialer Stressoren und zur Auslösung einer neuen Episode ist in diesem aus der Epileptologie entlehnten Modell offensichtlich.

Kindling führt weiterhin zu einer Zunahme der Synthese von c-Fos sowie der mRNA für das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH). Eine Erhöhung der **mRNA für TRH** ist als ein Befund bei depressiven Patienten beschrieben. Durch die Aktivierung von c-Fos werden verschiedene synaptische Umbaumechanismen in Gang gesetzt, die die Vulnerabilität für nachfolgende exogene Stimulation erhöhen können. Somit findet eine Vielzahl von Veränderungen auf zellulärer Ebene statt, die sowohl pathologischer Art sind als auch der Versuch einer Kompensation des Kindlings der Amygdala.

Calciumantagonistische Wirkungen

Eine zentrale regulative Kontrolle kommt dabei der **intrazellulären Mobilisation von Calcium** zu. Dessen erhöhte Mobilisierbarkeit unter entsprechenden Stimulationsparadigmen ist ein stabiler, weitgehend geschlechts- und altersunabhängiger Parameter bei verschiedensten affektiven Störungen, insbesondere aber bei bipolaren Störungen (van Calker et al. 1993). Calciumantagonisten zeigen entsprechend Anti-Kindling-Eigenschaften und auf

der klinischen Symptomebene oft stimmungsstabilisierende Eigenschaften (Dubovsky u. Franks 1983).

Wie schon im vorausgegangenen Abschnitt erwähnt, haben auch Stimmungsstabilisierer wie Valproat, Carbamazepin, Lithium und Lamotrigin calciumantagonistische Eigenschaften. Dies mag einen zusätzlichen Beitrag dazu leisten, die langfristige Progression bipolarer Erkrankungen zu vermindern.

28.2.3 Pharmakokinetik und Interaktionen

Mit Ausnahme von Carbamazepin stellt sich die Pharmakokinetik bei den üblichen Stimmungsstabilisierern weitgehend unkompliziert dar. Beim Abbau von Carbamazepin fällt zum einen das 10,11-Epoxid an, was für neurotoxische Nebenwirkungen verantwortlich gemacht wird. Zusätzlich besteht das Problem der Auto- und Heteroinduktion des Metabolismus über ein Isoenzym von Cytochrom-P450, CYP3A4.

28

Lamotrigin, Valproat und Carbamazepin konkurrieren untereinander um die Plasmaeiweißbindungen, was zu entsprechenden Veränderungen der freien Konzentration der Stoffe führt.

Einschränkungen für die anderen Stimmungsstabilisierer bestehen in erster Linie bei gestörten Organfunktionen. So sollte Valproat nicht bei deutlicher Lebervorschädigung, Lithium nicht bei Nierenschädigung gegeben werden. Lamotrigin und atypische Antipsychotika sind hingegen im Regelfall in ihrer Anwendung auch bei organisch kranken Patienten als relativ sicher einzustufen.

28.3 Wirksamkeitsnachweis

Im Lauf der letzten Jahrzehnte hat sich der Anspruch an einen adäquaten Wirksamkeitsnachweis eines Stimmungsstabilisierers bei bipolaren Störungen deutlich in Richtung **strengerer Kriterien** verändert. Wirksamkeitsnachweis meint die Anforderungen, die von den verschiedenen nationalen oder auch länderübergreifenden Zulassungsbehörden wie der *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMEA) an eine Substanz gestellt werden.

Vor den 1990-er Jahren wurden Indikationen oft symptom- und nicht krankheitsbezogen definiert; so sind beispielsweise klassische Antipsychotika zur Behandlung von psychotischen Symptomen und Erregungszuständen zugelassen, ohne dies eng an eine Erkrankung wie Schizophrenie oder bipolare Störungen anzukoppeln. Mittlerweile werden jedoch Indikationen nicht nur krankheitsbezogen, sondern auch innerhalb der Erkrankung spezifiziert ausgesprochen, so z. B. bei bipolaren Störungen die Akutbehandlung der Manie bis zu einem bestimmten Zeitraum (bei vielen atypischen Antipsychotika) oder aber die Rezidivprophylaxe selektiv für bipolare Depressionen (z. B. bei Lamotrigin).

Als **Standard** des Wirksamkeitsnachweises gilt heute eine mindestens dreiarmige, doppelblinde Studie, in der die Prüfsubstanz gegen Plazebo und einen etablierten Standard über einen hinreichend langen Zeitraum (etwa 12 Wochen bei der Akutbehandlung und mindestens ein Jahr bei der Phasenprophylaxe) verglichen wird. Die Anzahl der Patienten muss hinreichend groß gewählt sein, um mit anerkannten statistischen Methoden einen signifikanten Wirkvorteil gegenüber Plazebo im a priori definierten, primären Erfolgskriterium nachweisen zu können.

Diese Anforderung mussten beispielsweise ältere Substanzen wie Lithium und Carbamazepin zur Zulassung weder in der Akutbehandlung noch der Phasenprophylaxe erfüllen; indem aber z. B. Lithium als etablierte Standard- und Vergleichsbehandlung angesehen wird, erhalten wir diese Informationen trotzdem in jüngster Zeit aus Studien, in denen Lithium als Vergleichssubstanz eingesetzt wurde.

Box

Ein Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Stimmungsstabilisierer anhand der Zulassungslage aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen ist nicht zulässig, sondern kann nur anhand unmittelbarer, plazebokontrollierter Vergleichsstudien erfolgen.

28.4 Indikationen

28.4.1 Indikationen nach Medikamenten

Lithium

Akute Manie

Bei der Besprechung der verschiedenen Substanzen gibt es gute Gründe, Lithium auch heute noch mit an erster Stelle zu nennen. Außer dem historischen Umstand, dass Lithium Ende der 1940-er Jahre durch John Cade (1949) als erste antimanisch wirksame Substanz in einer Fachzeitschrift bekannt gemacht wurde (erstmalig beschrieben wurde dies allerdings schon im 19. Jahrhundert) und sich in den Folgejahren etabliert hat, gibt es für Lithium auch rein klinisch-pragmatische Gründe, es als erstes abzuhandeln. Der klinische Grund ist, dass viele Patienten, die auf Lithium prophylaktisch eingestellt sind, durch das Auslassen ihrer Medikation oder unbemerktes Absinken des Lithiumspiegels eine neue Manie erleiden. War jedoch die vorausgegangene Lithiumprophylaxe erfolgreich, so wird eine Aufdosierung des Lithiums in höhere Serumspiegelbereiche (1,0–1,2 mmol/l) die erste, wenn

vielleicht auch nicht einzige Behandlungsmaßnahme sein. Der pragmatische Grund, Lithium an führender Stelle zu erwähnen, ist, dass es in vielen kontrollierten Studien zu neuen antimanisch wirksamen Substanzen als Vergleichssubstanz eingesetzt wurde.

Box

Der oft verwendete Begriff des »Goldstandards« für Lithium ist aber sicher eine Übertreibung; in den methodologisch am besten kontrollierten Studien zur akuten Manie liegt auch bei Lithium die Response-Rate nach drei Wochen selten höher als 50% (Grunze 2003).

Insgesamt findet sich eine breite Streuung der berichteten **Erfolgsraten** einer Lithiumtherapie der akuten Manie in den verschiedenen Studien. Selbst wenn nur doppelblind kontrollierte Studien herangezogen werden, so schwankt die Erfolgsquote zwischen 30% und 90%. Dabei sind insbesondere die älteren Studien zu Lithium schwer beurteilbar, da häufig eine Plazebokontrolle fehlt, die diagnostischen Selektionskriterien oft unklar oder zumindest unscharf erscheinen und generell die Fallzahl sehr gering ist, welches die Wahrscheinlichkeit eines Beta-Fehlers stark erhöht. Paradoxerweise verringern sich diese Fehlerquellen erst zu einem Zeitpunkt, als Lithium als Antimanikum mit etablierter Wirksamkeit betrachtet und als **Vergleichssubstanz zu neuen Substanzen im Rahmen dreiarmiger Studien** eingesetzt wurde.

So zeigte sich in der dreiarmigen Studie von Bowden et al. (1994) nach drei Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lithium gegenüber der Plazebotherapie und Gleichwertigkeit mit einer Valproat-Therapie der Manie. Die Response-Rate für Lithium wird in dieser Studie mit 49% angegeben. Auch in weiteren dreiarmigen Vergleichsstudien, wie beispielsweise gegen Quetiapin (Bowden et al. 2005), konnte Lithium statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo bei gleicher Wirksamkeit wie die Prüfsubstanz zeigen. Darüber hinaus existieren mehrere nichtpublizierte dreiarmige Studien, in denen Lithium als Komparatorsubstanz gegenüber Plazebo überlegen war. Da diese Hürde von der jeweiligen Prüfsubstanz jeweils nicht genommen wurde, ist allerdings mit deren detaillierter Veröffentlichung nicht zu rechnen.

Neben diesen methodologisch ausgefeiltesten dreiarmigen Studien gibt es darüber hinaus noch zahlreiche **unmittelbare Vergleichsstudien** zwischen Lithium und anderen Substanzen ohne Einbeziehung eines Plazeboarmes. Dies umfasst konventionelle Antipsychotika wie z. B. Pimozid, Chlorpromazin oder Haloperidol, Antiepileptika wie Carbamazepin und Valproat sowie neue atypische Antipsychotika wie Olanzapin oder Risperidon (Grunze 2003).

Box

Bei insgesamt vergleichbar guter Wirksamkeit zeigte sich in einigen Studien im Vergleich zu den konventionellen Antipsychotika für Lithium als Nachteil ein langsamerer Wirkeintritt sowie eine geringere Wirksamkeit auf zeitgleich vorhandene psychotische Symptome (Johnstone et al. 1988). Im Vergleich zu Antiepileptika sowie zu atypischen Antipsychotika ließen sich hingegen keine deutlichen Wirkvorteile oder -nachteile für die eine oder andere Substanz gegenüber Lithium herausarbeiten.

Wirkunterschiede zeigen sich allerdings, wenn in die Studien nicht nur Patienten mit rein euphorischen Manien, sondern auch Patienten mit so genannten atypischen Symptomen wie Mischzuständen, ausgeprägt psychotischen Manien oder aber Manien im Rahmen eines Rapid Cycling eingeschlossen werden. Zumeist im Rahmen retrospektiver Subgruppenanalysen ergab sich dabei, dass Lithium bei klassischen euphorischen Manien den verschiedenen Vergleichssubstanzen eher überlegen ist, bei den »atypischen« Patienten jedoch oft die Vergleichssubstanz Vorteile aufweist. So konnten z. B. Swann et al. (1997) in einer retrospektiven Analyse der o. g. Studie von Bowden zeigen, dass sich für **Valproat** kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen klassischen und gemischten Manien ergab, Lithium hingegen Valproat bei Mischzuständen unterlegen zu sein scheint. Dieses Bild einer differenziellen besseren Wirksamkeit von Lithium bei klassischen euphorischen Manien zeigte sich auch in retrospektiven Analyse weiterer Studien (Grunze 2003). In einer weiteren Subgruppenanalyse konnte außerdem gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Lithium offensichtlich von der Anzahl vorausgegangener Episoden, insbesondere depressiver Episoden, abhängt. Wiesen Patienten in ihrer Vorgeschichte mehr als acht Episoden ihrer Erkrankung auf, so ließ die Wirksamkeit für Lithium in der Akuttherapie deutlich nach (nicht aber für Valproat; Swann et al. 2000).

Box

Folgende praktische Empfehlungen zur Lithiumtherapie der akuten Manie lassen sich somit geben: Sie ist insbesondere dann indiziert, wenn der Patient bereits vorher auf Lithium prophylaktisch eingestellt war und im Gesamtverlauf der Erkrankung darauf gut angesprochen hat.

Nach Bestimmung des initialen Lithiumwerts sollte eine **zügige Aufdosierung** angestrebt werden, sodass der Patient möglichst in Wochenfrist einen therapeutischen Bereich zwischen 1 mmol/l und 1,2 mmol/l erreicht. Ein Lithium-Loading, d. h. das Erreichen therapeutischer

Lithiumspiegel in noch kürzeren Zeiträumen, kann nur unter engmaschigster, auch mehrmals täglicher Kontrolle der Blutspiegel erfolgen und ist mit einem erhöhten Risiko neurotoxischer Nebenwirkungen verbunden. Angesichts der zahlreichen anderen Möglichkeiten der Maniebehandlung, mit denen in kurzer Zeit bei relativ hoher Arzneimittelsicherheit eine antimanische Wirksamkeit erreicht werden kann, scheint das Vorgehen des Lithium-Loadings von theoretischem Interesse, aber nicht von praktischem Nutzen. Neben der Möglichkeit der Kombinationstherapie, etwa mit Valproat oder einem atypischen Antipsychotikum (s. unten: Kombinationsbehandlungen der Manie) kann in den ersten Tagen bis zum antimanischen Wirkeintritt des Lithiums eine zusätzliche symptomorientierte Therapie durchgeführt werden, z. B. mit Benzodiazepinen oder niederpotenten Antipsychotika gegen Erregung bzw. mit hochpotenten Antipsychotika bei ausgeprägten psychotischen Merkmalen. In der Kombination mit hochpotenten Antipsychotika ist auf die erhöhte Gefahr neurotoxischer Nebenwirkungen hinzuweisen (Normann et al. 1998). Da diese im Regelfall aber in einem stationären Setting erfolgen wird, sollte eine engmaschige Überwachung des Patienten gewährleistet sein.

Nach Abklingen der akuten manischen Symptomatik kann der Lithiumspiegel **langsam wieder abgesenkt** werden. Dabei kann man sich entweder an dem zuvor individuell etablierten Wirkspiegel der Phasenprophylaxe orientieren oder, sollten bei dem Patienten noch keine Erfahrungen vorliegen, zunächst einen Spiegel zwischen 0,6 mmol/l und 0,8 mmol/l anstreben. Eventuelle sedierende Begleitmedikation sollte ausgeschlichen werden, eine eventuelle antipsychotische Begleittherapie zunächst von konventionellen auf atypische Antipsychotika umgesetzt werden. Ob diese Atypikagabe im weiteren Verlauf als zusätzliche Phasenprophylaxe fortgeführt wird, muss individuell anhand des bisherigen Krankheitsverlaufs entschieden werden. Insbesondere dann, wenn der Patient unter normalerweise prophylaktisch wirksamen Lithiumspiegeln erneut erkrankt war, ist eine **Doppelprophylaxe** sicher in Erwägung zu ziehen.

Bipolare Depression

Bereits frühe Studien von Goodwin et al. (1972) weisen auf eine tendenziell bessere antidepressive Wirksamkeit von Lithium bei bipolaren Störungen im Vergleich zu unipolaren Störungen hin. Leider wurde jedoch bisher versäumt, die antidepressive Wirksamkeit von Lithium bei bipolaren Depressionen in methodologisch einwandfreier Weise zu untersuchen. Es existiert eine Vielzahl von kleineren Studien, die jedoch meist weder plazebokontrolliert noch in ihren Einschlusskriterien klar definiert und mit einer hinreichenden statistischen Power versehen sind. In einer Übersichtsarbeit listeten Adli et al. (1998) dabei sieben kleinere Studien auf, die jedoch weder methodologisch noch aufgrund der Größe der jeweils untersuchten Patientenkollektive verwertbar erscheinen.

Lithium kann durchaus zusätzlich zu einem Antidepressivum – ähnlich wie bei unipolaren Depressionen – eine augmentative Wirkung entfalten. Allerdings stehen auch hierzu größere gezielte Untersuchungen bei bipolar depressiven Patienten aus.

Box

Insgesamt scheint es somit schwer, die relative antidepressive Wirksamkeit von Lithium bei bipolaren Depressionen einzuordnen; von der klinischen Erfahrung her kann es jedoch zumindest bei mittelschweren und schweren Depressionen sicher nicht als Monotherapeutikum der bipolaren Depression empfohlen werden.

Rezidivprophylaxe

Insbesondere durch die Arbeiten von Mogens Schou konnten in den 1950-er Jahren auch erste zuverlässigere Daten zur Langzeitwirkung von Lithium bei bipolaren Störungen gewonnen werden. Nicht nur allein wegen seiner Wirksamkeit, sondern auch in Ermangelung von Behandlungsalternativen erfuhr Lithium in den folgenden Jahrzehnten eine weite Verbreitung bei bipolaren Störungen. Dadurch bedingt, liegen zu Lithium die meisten Daten für Sicherheit und Risiken in der klinischen Anwendung vor, wie z. B. das dänische Lithiumregister.

Zunächst legte eine Vielzahl von Studien im offenen Design, die bis in die 1950-er Jahre zurückgehen, eine phasenprophylaktische Wirksamkeit von Lithium nahe.

Seit Anfang der 1980-er Jahre und mit der Entdeckung neuer Behandlungsalternativen wurde zu Recht darauf hingewiesen, dass dieser Wirksamkeitsnachweis für Lithium methodologisch strengeren Kriterien nicht standhält. Hinzu kam, dass mit der Ausweitung des Verständnisses bipolarer Störungen hin zum bipolaren Spektrumsbegriff zunehmend Patienten gesehen wurden, bei denen Lithium keine oder allenfalls mäßige Wirksamkeit entfaltete.

Die daraus formulierte Mutmaßung einer Nichtwirksamkeit von Lithium ist jedoch eindeutig tendenziös.

Große kontrollierte Studien, beginnend mit der Studie von Prien et al. (1973), in der **Lithium mit Plazebo und Imipramin** verglichen wurde, bis hin zu den jüngsten Phase-III-Studien mit neuen Stimmungsstabilisierern wie **Olanzapin und Lamotrigin**, in denen **Lithium als interne Kontrolle** fungierte, konnten die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Lithium eindeutig nachweisen. Nur in einer einzigen großen plazebokontrollierten Studie, nämlich der Phasenprophylaxe-Studie von **Valproat vs. Lithium und Plazebo** von Bowden et al. (2000) gelang dieser Nachweis nicht, wobei hierfür retrospektiv methodologische Probleme, insbesondere bezüglich der Patienten-

selektion und der Vorbehandlung, verantwortlich zu machen sind. **Gegenüber Carbamazepin** erscheint Lithium sowohl in einer großen, offenen, aber randomisierten Studie, der sogenannten MAP-Studie (Greil et al. 1997b), als auch in einer doppelblinden niederländischen Studie (Hartong et al. 2003) bezüglich der phasenprophylaktischen Eigenschaften überlegen. In retrospektiver Analyse der MAP-Studie ließen sich dabei auch Patienten, die tendenziell eher auf Lithium ansprechen, genauer charakterisieren: Hier handelt es sich im Regelfall um Bipolar-I-Patienten, deren Krankheitsverlauf durch reine euphorische Manien dominiert wird. Atypische Symptome wie z. B. gehäufte Mischzustände, psychotische Manien oder ein Rapid-Cycling-Verlauf, aber auch Komorbidität mit anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen scheinen eher ein Prädiktor für ein besseres Ansprechen von Carbamazepin zu sein.

Box

Am Beispiel von Lithium wird deutlich, dass zur Feststellung eines Wirksamkeitsnachweises bei bipolaren Störungen unbedingt auch die genaue Definition des untersuchten Patientenkollektivs hinsichtlich der Krankheitscharakteristika gehört.

Die Analyse verschiedenster Studien konnte zeigen, dass die **Lithiumprophylaxe antisuizidal wirksam** ist (Müller-Oerlinghausen et al. 2002). Daher sollte bei einem Patienten mit vorausgegangenen Suizidversuchen zumindest die zusätzliche Gabe von Lithium zu einem anderen, möglicherweise bezüglich des sonstigen Krankheitsverlaufs Erfolg versprechenderen Phasenprophylaktikums, überlegt werden.

Box

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Phasenprophylaxe ist im Zusammenhang mit Lithium zu erwähnen: Phasenprophylaxe meint nicht nur allein Verhindern neuer Episoden, sondern auch Verhindern weiterer Komplikationen bipolarer Störungen. Neben gehäuften kardiovaskulären Erkrankungen (Angst et al. 2002) gehört dazu im besonderen Maße Suizidalität.

Valproat

Valproinsäure ist eine verzweigtkettige Fettsäure. Der chemische Name lautet *n*-Di-propylessigsäure. In Deutschland ist in Medikamentenform überwiegend Natrium-Valproat in einem Gemisch mit Valproinsäure in unterschiedlichen Anteilen verfügbar. Aufgrund besserer gastrointestinaler Verträglichkeit und gleichmäßigerer Wirkspiegel ist **retardierten Präparaten** der Vorzug einzuräumen.

Im nordamerikanischen Bereich wird überwiegend Natrium-Divalproat als Substanz verwendet. Auch dieses weist eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit auf als reine, unretardierte Valproinsäure. Aus marketingtechnischen Gründen wird dabei oft suggeriert, Divalproat allein habe gesicherte antimanische Wirksamkeit. Schon mit geringen Chemiekenntnissen lässt sich dieser Marketinggag jedoch schnell entlarven: Unabhängig davon, ob Natrium-Valproat, Valproinsäure, Divalproat oder Valpromid, das Amid der Valproinsäure, eingenommen wird, wird durch das saure Magenmilieu letztendlich alles zu Valproinsäure umgewandelt und resorbiert – und dies ist auch die einzige Form, die letztendlich das Nervensystem erreicht. Der Einheitlichkeit halber werden in diesem Kapitel die verschiedenen Formulierungen als Valproat oder ggf. als Valpromid bezeichnet.

Valproinsäure und ihr Salz Natrium-Valproat stehen als Substanzen bereits weit über 100 Jahre zur Verfügung. Erstmals wurde **Valproinsäure** 1881 von Burton synthetisiert und seitdem als organisches Lösungsmittel eingesetzt. So wurde Valproinsäure auch in den 1960-er Jahren als Lösungsmittel für Khellinpräparate, die auf ihre antiepileptischen Eigenschaften untersucht werden sollten, verwendet (Meunier et al. 1963). Dabei stellte sich rasch heraus, dass deren vermeintliche antikonvulsive Eigenschaft nicht auf das Khellinpräparat, sondern auf das Lösungsmittel Valproinsäure zurückzuführen war. Nachdem sich in den folgenden Jahren die antiepileptischen Eigenschaften von Valproat auch in klinischen Untersuchungen bestätigten, erfolgte 1973 die Zulassung in Deutschland als **Antiepileptikum**.

Manie

Die Geschichte des Einsatzes von Valproat bei bipolaren Störungen geht in die 1960-er Jahre zurück. Lambert publizierte 1966 eine erste Studie zum Einsatz von Valpromid in der akuten Manie (Lambert u. Venaud 1966). Zu Beginn der 1970-er Jahre wurde Valproat dann in mehreren europäischen Ländern sowie den USA zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen und damit auch einer Erforschung bei bipolaren Störungen leichter zugänglich. Entsprechend datieren aus der zweiten Hälfte der 1970-er sowie den 1980-er Jahren eine Vielzahl kleinerer, methodologisch aber wenig kontrollierter Studien zum Einsatz von Valproat in der akuten Manie und erste Untersuchungen zur Langzeitwirkung. In Deutschland leistete insbesondere Emrich in den frühen 1980-er Jahren Pionierarbeit bei der Erforschung von Valproat bei bipolaren Störungen (Emrich et al. 1980). Methodologisch anspruchsvollere und aussagekräftigere Studien finden sich erstmals zu Beginn der 1990-erJahre. Die erste publizierte plazebokontrollierte Studie stammt von Pope et al. (1991) und zeigte bei 36 hospitalisierten Patienten mit einer Manie einen signifikanten Effekt von Valproat. Bei dieser Studie wurde Valproat zunächst noch langsam auf-

titriert, in der Folgezeit setzte sich aber zunehmend die so genannte Dose-Loading-Strategie, d. h. initiale Dosierung bereits 20 mg/kg Körpergewicht (Hirschfeld et al. 2003), in der klinischen Praxis durch.

1994 wurde dann die wohl aussagekräftigste, bereits zitierte Studie von Bowden publiziert, in der **Valproat gegen Lithium und Plazebo** in einem doppelblinden Design verglichen wurde (Bowden et al. 1994). Die Wirksamkeit von Lithium und Valproat war dabei gleich gut und jeweils Plazebo signifikant überlegen. Gemeinsam mit einer Vergleichsstudie von **Valproat vs. Lithium** (Freeman et al. 1992) wurde diese Studie retrospektiven Subgruppenanalysen hinsichtlich der Wirksamkeit von Valproat bei Mischzuständen unterzogen, die jeweils eine gleich gute Wirksamkeit von Valproat bei euphorischen wie auch gemischten Manien zeigten. Die dritte wichtige plazebokontrollierte Studie wurde von Müller-Oerlinghausen et al. (2000) publiziert. Im Unterschied zu den beiden genannten Studien von Pope und Bowden wurde hier nicht Divalproat, sondern **Natrium-Valproat** verwendet. Dieses wurde im doppelblinden Vergleich **gegen Plazebo als Zusatztherapie zu Haloperidol** gegeben. Insgesamt dauerte die Studie drei Wochen. Bei Patienten, die Valproat erhielten, konnte von der 2. und 3. Woche an die nach klinischer Einschätzung notwendige Haloperidoldosis signifikant reduziert werden. Auch hinsichtlich der Reduktion des Manie-Scores war Valproat gegenüber Plazebo überlegen. Erwähnenswert ist an dieser Studie außerdem die erstaunlich geringe Rate von Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen im Valproat-Arm. Dies unterstreicht, dass bei Verwendung einer retardierten Form, wie in dieser Studie, mögliche Nebenwirkungen unretardierter Präparate, v. a. gastrointestinale Nebenwirkungen, vermeidbar sind.

28

Box

Auch nach modernen methodologischen Kriterien können die Studien von Bowden et al. (1994) und Müller-Oerlinghausen et al. (2000) als eindeutiger Hinweis auf die antimanische Wirksamkeit von Valproat als Mono- oder Kombinationstherapie gelten.

Auch Valproat wurde in kontrollierten Studien nicht nur mit Plazebo, sondern auch mit mehreren anderen antimanischen Standardtherapien verglichen. Exemplarisch seien einige Studien erwähnt. Neben der bereits zitierten von Bowden et al. (1994) verglich die Studie von Freeman et al. (1992) Valproat mit Lithium (ohne Plazebo-Arm). Hierbei schnitt Lithium tendenziell besser ab, ohne jedoch bei der geringen Fallzahl statistische Signifikanz erreichen zu können. In einer randomisierten, einfachblinden Studie verglichen McElroy et al. (1996) bei 36 hospitalisierten manischen Patienten Valproat und Haloperidol als initiale Therapie über sechs Tage. Dabei zeigte sich für beide Medikamente gleich gute Wirksamkeit. Erstaunlicherweise sprachen auch psychotische Symptome im Rahmen der Manie auf Valproat in gleichem Ausmaß wie auf Haloperidol an.

Im **Vergleich mit Carbamazepin** (Vasudev et al. 2000) zeigte sich Valproat in dieser randomisierten Studie sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch Nebenwirkungsarmut überlegen.

Aus jüngster Zeit datieren zwei Studien, die **Valproat mit Olanzapin** in einem doppelblinden Design vergleichen (Tohen et al. 2002a; Zajecka et al. 2002). Während in der Studie von Tohen und Mitarbeitern Olanzapin nach drei Wochen signifikant besser abschnitt als Valproat, zeigte sich bei der Studie von Zajecka und Mitarbeitern kein Unterschied bezüglich der Wirksamkeit. In entscheidendem Maß könnte dies mit der jeweils gewählten Dosierung zusammenhängen, da in der Studie von Tohen et al. 13% der Patienten im Valproat-Arm keinen wirksamen Spiegel über 50 mg/l aufbauten.

Dies leitet zu den **Dosierungsempfehlungen** über. Eine retrospektive Analyse der gepoolten Daten dreier kontrollierter Maniestudien zeigte, dass die höchsten Responder-Raten dabei mit Serumspiegeln über 94 mg/l korrelieren (Allen et al. 2006). Dies wird durch zwei offene Studien unterstützt, in denen ein Ansprechen auf Valproat bei Serumspiegeln über 50 mg/l einsetzt. Mit einer initialen Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht können die Patienten im Regelfall nach wenigen Tagen einen wirksamen Blutspiegel erreichen. Eine solche **Loading-Therapie** korreliert mit einem besseren und schnelleren antimanischen Ansprechen, ohne aber deutlich mehr Nebenwirkungen aufzuweisen (Hirschfeld et al. 2003).

Box

Ein therapeutischer Blutspiegel von Valproat lässt sich am zuverlässigsten durch die Valproat-Loading-Therapie aufbauen, wobei bereits initial 20 mg/kg Körpergewicht gegeben werden.

Sowohl eine Metaanalyse von Emilien et al. (1996) als auch eine methodologisch ausgefeilte Cochrane-Metaanalyse von Macritchie et al. (2003) bestätigen ebenfalls die antimanische Wirksamkeit von Valproat. Auf letztere Metaanalyse sei auch für eine vollständige und aktuelle Studienübersicht als weiterführende Literatur hingewiesen.

Bipolare Depression

Insbesondere im nordamerikanischen Raum wird die primäre Therapie bipolarer Depression mit einem Stimmungsstabilisierer propagiert. Dieser ist in Nordamerika zumeist Valproat, nicht zuletzt aufgrund seines häufigen Einsatzes auch in anderen Phasen bipolarer Störungen.

Im deutlichen Gegensatz zur Häufigkeit des Einsatzes steht jedoch auch hier der kontrollierte Wirksamkeitsnachweis. Eine offene Studie von Winsberg et al. (2001) zeigte eine gute Wirksamkeit von Valproat, sowohl bei zuvor Nichtmedizinierten als auch bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Erstmedikation. In einer plazebokontrollierten doppelblinden Studie von Sachs et al. (2002a) erwies sich Valproat zwar numerisch deutlich besser als Plazebo, allerdings war diese explorative Studie von der Fallzahl her nicht hinreichend gepowert, um Signifikanz nachzuweisen.

Box

Für Valproat ist die Situation nicht grundlegend anders als für Lithium: Hinweise auf eine antidepressive Wirksamkeit bei bipolaren Depressionen gibt es, letztgültige Wirknachweise stehen aber aus.

Rezidivprophylaxe

Für die **rezidivprophylaktische Wirksamkeit** von Valproat gibt es gute und klinisch relevante Hinweise, auch wenn die bisher einzige doppelblinde, randomisierte Langzeitstudie gegen Plazebo weder eine Wirksamkeit für Valproat noch für Lithium hinsichtlich des primären Erfolgsparameters zeigte (s. oben). Valproat ist gegenwärtig in 26 Ländern zur akuten Maniebehandlung zugelassen und stellt insbesondere in Nordamerika das Medikament der ersten Wahl dar, sowohl zur Akutbehandlung als auch zur Phasenprophylaxe bipolarer Störungen.

Nebenwirkungen und Interaktionen

Dosisabhängige Nebenwirkungen von Valproat beinhalten Tremor, Gewichtszunahme, vorübergehenden Haarverlust sowie gastrointestinale Beschwerden. Deutliche subjektive Nebenwirkungen treten im Regelfall erst bei Blutspiegeln über 140 mg/l auf, und die Toxizität bei Überdosierungen, z. B. in suizidaler Absicht, ist gering. Insgesamt ist die therapeutische Breite bei Valproat als relativ hoch einzuschätzen. An potenziell gefährlichen, aber extrem seltenen Nebenwirkungen sind eine hämorragische Pankreatitis sowie das so genannte **Valproat-Koma** zu erwähnen. Entsprechend sollte Valproat nicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Pankreatitis gegeben werden. Das Valproat-Koma tritt in der Epilepsiebehandlung fast ausschließlich in Kombinationstherapien mit Barbituraten auf. Allerdings gibt es auch Einzelfallbeschreibungen, in denen ein Valproat-Koma in der Kombination mit dem atypischen Antipsychotikum Risperidon beobachtet wurde (Rottach et al. 2000). Das Valproat-Koma ist nach sofortigem Absetzen von Valproat im Regelfall voll reversibel. Ein valproatinduziertes Leberversagen hingegen wurde bisher praktisch ausschließlich in der Epilepsiebehandlung von Kindern beschrieben (König et al. 1998). Blutspiegelrelevante Interaktionen von Valproat treten v. a. bei der Kombinationstherapie mit Lamotrigin und Carbamazepin auf, sind aber auch für Amitryptilin und Olanzapin beschrieben.

Carbamazepin und Oxcarbazepin

Die Geschichte von Carbamazepin stellt in gewisser Weise einen Zickzackkurs durch Neurologie und Psychiatrie dar; sie ist wie nachfolgend, aber ausführlicher, bei Dose und Emrich (2000) dargestellt.

Ursprünglich wurde Carbamazepin in den 1950-er Jahren auf der Suche nach einer chlorpromazinähnlichen trizyklischen Substanz entwickelt. Die ersten Untersuchungen konnten jedoch keine antipsychotische Wirksamkeit zeigen, allerdings wurde bei zwei Patienten eine antidepressive Wirksamkeit gesehen (Kuhn 1957). Die Weiterentwicklung der Vorläuferprüfsubstanz G22355 führte schließlich 1957 zur Synthese von Carbamazepin, das sich in der Folgezeit als hochwirksames Antikonvulsivum erwies. 1964 erfolgte die Einführung von Carbamazepin als **Antiepileptikum** in Deutschland.

Neben der antikonvulsiven Wirksamkeit wurde bald eine Wirksamkeit gegen verschiedene Neuralgieformen, so z. B. die Trigeminusneuralgie, beobachtet. Wenig später wurden die schon an der Vorläufersubstanz beobachteten **stimmungsstabilisierenden Eigenschaften** wieder aufgegriffen. Lorgé (1963) beschrieb die Ergebnisse einer dreieinhalbjährigen klinischen Prüfung von Carbamazepin in der Schweizerischen Anstalt für Epilepsie in Zürich dahingehend, dass bei rund der Hälfte der Patienten mit epileptischen Wesensänderungen eine positive psychotrope Wirkung festgestellt werden konnte. In weiteren Publikationen (Dehing 1968) wurde in der Folgezeit die positive Wirkung von Carbamazepin auf Aggressivität, Wutausbrüche und Verhaltensstörung bei Epilepsiepatienten hervorgehoben. Zunächst waren es japanische Forscher (Okuma et al. 1973), die erstmalig Carbamazepin in größerem Maße zur akuten und rezidivprophylaktischen Wirkung bei affektiven Psychosen untersuchten. Dies erfuhr kurz darauf eine Fortführung sowohl in den USA (Ballenger u. Post 1978) als auch in Deutschland (Emrich et al. 1985). Gerade in den 1980-er Jahren wurden viele, allerdings zum größten Teil nur offene und nichtkontrollierte Studien zur **antimanischen und rezidivprophylaktischen Wirkung** von Carbamazepin durchgeführt.

Manie

Erst kürzlich wurde die antimanische Wirksamkeit auch in zwei, nach modernen Standards konzipierten, plazebokontrollierten Untersuchungen nachgewiesen (Weisler et al. 2004, 2005). In mehreren Studien wurde Carbamazepin zudem mit konventionellen Antipsychotika oder mit Lithium verglichen (Überblick z. B. bei Dose u. Emrich 2000). Im Gesamteindruck war Carbamazepin dabei ebenso wirksam wie die verschiedenen Vergleichssubs-

tanzen. Hinsichtlich der Schnelligkeit des Wirkeintritts schien es dabei Antipsychotika eher leicht unterlegen, Lithium hingegen überlegen (Small et al. 1996). Im unmittelbaren Vergleich mit Valproat war hingegen die Wirkung von Valproat bezüglich Wirkeintritt und Verträglichkeit besser (s. oben).

Da Carbamazepin eine der ersten Alternativen zu Lithium, insbesondere auch für die Langzeitbehandlung, darstellte, haben mehrere Studien, z. T. in retrospektiver Analyse, versucht, ein unterschiedliches **Wirkprofil** herauszuarbeiten. Demnach scheint Carbamazepin als Alternative nicht nur bei Patienten mit einer unzufriedenstellenden Wirksamkeit von Lithium geeignet, sondern auch

- bei Patienten mit Rapid Cycling (Greil et al. 1997b),
- bei Patienten mit komorbiden neurologischen Störungen (Schneck 2002) sowie
- bei Manien im Rahmen schizoaffektiver Psychosen (Greil et al. 1997a).

Auch wenn die Verträglichkeit schlechter als diejenige von Valproat erscheint, so kann Carbamazepin dennoch relativ **rasch aufdosiert** werden. Hierfür bietet sich insbesondere die Saftform des Medikaments an (Dose u. Emrich 1995). Obwohl Carbamazepin schon lange bei bipolaren Störungen Verwendung findet, wurden bisher erstaunlicherweise keine systematischen Dosisfindungsstudien durchgeführt, weswegen man sich an den **Spiegelempfehlungen** für die Epilepsiebehandlung orientiert. Demnach wird ein therapeutischer Bereich von 4–12 mg/l angenommen.

In vielen Fällen wird die Wirksamkeit von Carbamazepin als Monotherapie in der akuten Manie jedoch nicht ausreichend sein, sodass die **Kombination mit anderen Medikamenten** erforderlich wird. Die Kombination mit Lithium ist im Allgemeinen problemlos, in seltenen Fällen kann es unter hohen Konzentrationen beider Substanzen zu neurotoxischen Erscheinungen kommen. Die Kombination mit Valproat ist wenig ratsam aufgrund der gegenseitigen, relativ ausgeprägten Blutspiegelbeeinflussung. Dies stellt auch ein Problem bei der in der Maniebehandlung sicher wesentlich häufigeren Kombination mit konventionellen und atypischen Antipsychotika dar.

Insgesamt weist Oxcarbazepin ein deutlich **besseres Tolerabilitätsprofil als Carbamazepin** auf. Andererseits ist der wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweis bei der Behandlung bipolarer Störungen für Oxcarbazepin bei Weitem nicht so umfangreich. Die ersten Studien zur Maniebehandlung mit Oxcarbazepin wurden bereits von Emrich, beginnend in den 1980-erJahren, durchgeführt. Dabei schien in diesen frühen Studien der antimanische Effekt von Oxcarbazepin demjenigen von Valproat vergleichbar. Auch in einer doppelblinden Vergleichsstudie mit Haloperidol von Müller und Stoll (1984) schnitt Oxcarbazepin nicht schlechter als Haloperidol ab (ebenso in einer weiteren Studie von Emrich). In einer offenen Monotherapiestudie von Hummel et al. (2002) mit einem On-off-on-Design erschien Oxcarbazepin bei maximal mittelschweren Manien wirksam, bei schwersten manischen Zuständen zeigte sich unter Monotherapie jedoch kein Behandlungserfolg.

Box

Große plazebokontrollierte Studien zu Oxcarbazepin fehlen, weswegen bisher keine arzneimittelrechtlich formale Zulassung von Oxcarbazepin bei bipolaren Störungen erfolgte.

Für einen detaillierteren Überblick zur Studienlage sei auf die weiterführende Literatur, z. B. Dose und Emrich (2000), insbesondere für Carbamazepin, sowie Dietrich et al. (2001) für Oxcarbazepin verwiesen.

Bipolare Depression

Mehrere kleine offene Studien lassen eine gewisse antidepressive Wirksamkeit sowohl für Carbamazepin als auch Oxcarbazepin bei uni- und bipolaren Depressionen vermuten (Brambilla et al. 2001; Hellewell 2002). Randomisierte und plazebokontrollierte Studien stehen jedoch zu dieser Fragestellung aus. Die Anwendung von Carbamazepin ist zudem schon in der Akutbehandlung der Manie aufgrund der ausgeprägten Cytochrom-P450-induzierenden Eigenschaften eingeschränkt. Verschiedenste Antidepressiva benutzen ebenfalls Cytochrom P450 als Hauptabbauweg, wodurch es zu Interaktionen und Spiegelabsenkungen kommt. Daher erscheint auch eine augmentative Therapie mit Carbamazepin zu den meisten Antidepressiva wenig sinnvoll.

Phasenprophylaxe

Insgesamt acht randomisierte, kontrollierte Studien zur prophylaktischen Wirksamkeit von Carbamazepin liegen gegenwärtig vor. Sieben Studien verglichen dabei Carbamazepin mit Lithium, eine gegen Plazebo (Okuma et al. 1981). Letztere ist schwierig zu interpretieren, da während der Studie zusätzliche Medikamente für neu auftretende manische und depressive Symptome zugelassen waren. In den sieben **Vergleichsstudien gegenüber Lithium** zeigte sich bei fünf Studien kein Unterschied, bei zwei Studien erschien Lithium besser. In der Studie von Watkins et al. (1987) dauerte es bei Lithium-Patienten signifikant länger bis zu einem Rückfall, bei der Studie von Hartong et al. (2003) waren ebenfalls signifikant mehr Patienten zum Studienende nach zwei Jahren unter Lithium sowohl rückfallfrei als auch weiterhin in der Studie.

Kein Unterschied in der Wirksamkeit zeigte sich in den weiteren Studien. In einer doppelblind randomisierten Studie von Denicoff et al. (1997) wurden Patienten ein Jahr mit Carbamazepin, ein Jahr mit Lithium sowie ein

weiteres Jahr mit der Kombination beider Medikamente behandelt. Während der prophylaktische Effekt von beiden Monotherapien enttäuschend ausfiel, war die **Kombinationsbehandlung** deutlich überlegen. So betrug die Zeitdauer bis zur ersten manischen Episode 179 Tage für die Kombinationstherapie, verglichen mit 90 Tagen für die Lithium-Monotherapie und 66 Tagen für die Carbamazepin-Monotherapie. In einer Subanalyse zeigte sich dabei, dass vor allen Dingen Rapid-Cycling-Patienten von der Kombinationstherapie profitierten. Ein deutlicher Mangel der bereits zitierten Studien (mit Ausnahme der Studie von Hartong und Mitarbeitern, die über zwei Jahre ging) ist die häufig viel zu kurze Untersuchungsdauer, zumeist nur von einem Jahr. In der bereits zitierten MAP-Studie von Greil et al. (1997b) wurden Patienten in einem offenen, aber randomisierten Design über zweieinhalb Jahre untersucht. Wie schon erwähnt, schnitt Lithium dabei deutlich besser ab. So kam es bei 47% der Patienten der Carbamazepin-Gruppe zu einem Rückfall, hingegen nur bei 28% der Lithium-Gruppe.

Box

Carbamazepin kann als Alternative – wenn wohl auch schlechtere – zu Lithium in der Langzeittherapie bipolarer Störungen angesehen werden, sodass seit Anfang der 1990-er Jahre in Deutschland Carbamazepin zur Phasenprophylaxe zugelassen wurde, für den Fall der Nichtwirksamkeit von Lithium. Wenn man der Studie von Denicoff et al. (1997) folgt, scheint Carbamazepin aber zumindest bei Patienten, die nicht hinreichend auf Lithium in Monotherapie respondieren, als Kombinationsmedikament zusätzlichen Erfolg zu bringen.

Die phasenprophylaktische Wirksamkeit für **Oxcarbazepin** ist im Vergleich hierzu bisher noch wenig untersucht. In einer prospektiven, aber offenen Untersuchung von Nasr (2002) über neun Monate zeigte sich unter Oxcarbazepin-Therapie eine deutliche Besserung des Krankheitsverlaufs, erfasst mit dem *CGI Severity of Illness Score*. Ältere Studien von Cabrera et al. (1987) und Wildgrube (1990) lieferten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich phasenprophylaktischer Eigenschaften von Oxcarbazepin, lassen aber auch aufgrund der jeweils kleinen Fallzahl keine eindeutigen Rückschlüsse zu. So kann zusammenfassend eine prophylaktische Wirksamkeit von Oxcarbazepin vermutet werden, letztgültig bewiesen ist sie jedoch nicht. Nichtsdestotrotz sollte Oxcarbazepin als Alternative zu Carbamazepin bei Patienten erwogen werden, die von einer Carbamazepin-Prophylaxe hinsichtlich des Krankheitsverlaufs eindeutig profitiert haben, diese allerdings aufgrund von Nebenwirkungen oder Medikamenteninteraktionen nur schwer tolerieren.

Nebenwirkungen und Interaktionen

Gerade im höheren Dosis- und Spiegelbereich, wie er für die akute Maniebehandlung notwendig erscheint, kann es zu therapielimitierenden **Nebenwirkungen** wie ausgeprägtem Schwindel, Übelkeit, Doppelbildern und orthostatischer Dysregulation kommen.

Carbamazepin ist ein ausgeprägter **Induktor** nicht nur des eigenen Abbaus, sondern auch verschiedener Enzyme **der Cytochrom-P450-Gruppe**, v. a. des 3A4. So sind die **Wechselwirkungen** mit Haloperidol, mit der Folge eines deutlichen Absinkens des Haloperidolspiegels, bereits in mehreren Studien beschrieben. Auch in einer erst kürzlich publizierten Studie, in der Risperidon als Add-on-Therapie zu verschiedenen Stimmungsstabilisierern, darunter auch Carbamazepin, gegeben wurde, wurde dieser Effekt gesehen (Yatham et al. 2003). Dabei konnten die Patienten, die Carbamazepin als Basistherapie erhielten, in der Mehrzahl keine therapeutischen Spiegel von Risperidon aufbauen und schnitten klinisch signifikant schlechter als diejenigen ab, die Valproat oder Lithium als Komedikation hatten. Klinisch relevant sind ebenfalls die Interaktionen von Carbamazepin mit Lamotrigin und Valproat.

Diese Probleme lassen sich größtenteils durch den Einsatz von **Oxcarbazepin**, dem Ketoderivat von Carbamazepin, vermeiden. Oxcarbazepin ist nur ein schwacher Enzyminduktor. Bei seinem Abbau wird außerdem die Bildung des CBZ-10,11-Epoxids vermieden, welches für einen Großteil der Nebenwirkungen von Carbamazepin verantwortlich gemacht wird. Stattdessen wird Oxcarbazepin durch eine zytosolständige Reduktase zu 10,11-Dihydro-10-hydroxy-carbazepin, dem **Monohydroxyderivat** (MHD), via oxidative Konjugation abgebaut.

Lamotrigin

Im Vergleich zu Lithium, Valproat und Carbamazepin stellt Lamotrigin eine sehr junge Entwicklung dar, sowohl in der Behandlung der Epilepsie als auch für bipolare Störungen. 1991 wurde die Substanz zur **Epilepsiebehandlung** in Deutschland zugelassen. Mitte der 1990-er Jahre wurden Einzelfallberichte über eine **stimmungsstabilisierende Wirkung** publiziert. Innerhalb kurzer Zeit wurden dann, von der Herstellerfirma initiiert, verschiedenste Studien zur antimanischen, antidepressiven und phasenprophylaktischen Wirksamkeit von Lamotrigin durchgeführt. Antimanische Wirksamkeit konnte in offenen Studien (Schön u. Grunze 2004) beschrieben, jedoch in einer doppelblind kontrollierten Studie nicht repliziert werden. Dies mag unter Umständen daran liegen, dass Lamotrigin aufgrund des Risikos einer allergischen Reaktion sehr langsam aufdosiert werden muss, sodass ein möglicher antimanischer Wirkspiegel innerhalb der Studienzeit nicht erreicht wird bzw. therapeutisch nicht zum Tragen kommt.

Bipolare Depression

Als einziges Antiepileptikum konnte bisher Lamotrigin einen **klaren Hinweis auf antidepressive Wirksamkeit** bei bipolaren Depressionen in einer kontrollierten Studie erbringen. In einer großen, plazebokontrollierten multizentrischen Studie erwies sich Lamotrigin in einer Dosierung von 200 mg/d zu Studienende (acht Wochen) gegenüber der Plazebobehandlung signifikant überlegen. Diese Signifikanz fand sich allerdings nur im Bereich sekundärer Untersuchungsparameter, nämlich der Montgomery-Asberg-Depressions-Skala (MADRS) sowie der Clinical-Global-Impressions-Skala für bipolare Störungen (CGI-BP). Im primären Zielparameter, nämlich der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D), wurde Signifikanz nicht erreicht. Einzelanalysen der verschiedenen Items der Hamilton-Depressionsskala und der MADRS zeigten den mutmaßlichen Grund: Lamotrigin wirkte offensichtlich ganz besonders gut auf psychische Symptome der Depression, welche in der MADRS stärker gewichtet sind, weniger hingegen auf somatische Symptome, die wiederum in der HAM-D stärker repräsentiert sind.

Ein ähnliches Muster der Wirksamkeit fand sich auch in einer plazebokontrollierten Augmentationsstudie mit Lamotrigin. Hierbei wurde ein gemischtes Kollektiv aus unipolar und bipolar depressiven Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression standardisiert mit Paroxetin 40 mg/d behandelt. Zusätzlich erhielt eine Gruppe Lamotrigin (bis zu 200 mg/d), die andere Plazebo. Am Endpunkt der Studie nach 70 Tagen fand sich für die Messgrößen HAM-D und CGI-BP kein Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings konnte unter Lamotrigin eine **augmentative Wirkung** im Sinne einer schneller einsetzenden Besserung beobachtet werden. Die Einzelanalyse der verschiedenen HAM-D-Items ergab wiederum, dass hierfür eine raschere Besserung psychischer Symptome der Depression verantwortlich ist (Normann et al. 2002). Neben diesen beiden kontrollierten Studien gibt es zusätzlich eine Vielzahl offener Studien und retrospektiver Untersuchungen, die auf antidepressive Wirksamkeit von Lamotrigin bei bipolaren Depressionen hinweisen. Hinsichtlich unipolarer Depressionen erscheint die Aussage nicht so eindeutig; eine große plazebokontrollierte Studie konnte hier nur einen Trend der besseren Wirksamkeit für Lamotrigin, aber keine statistische Signifikanz zeigen.

Phasenprophylaxe

Die bisher aufgezählten Medikamente zur Phasenprophylaxe, einschließlich Lithium, entwickeln ihre Stärke überwiegend in der Verhütung neuer manischer Episoden. Wie schon mehrfach erwähnt, ist aber gerade die depressive Phase der Erkrankung diejenige, die schwieriger zu behandeln ist und zu mehr Komplikationen führt. Mit Lamotrigin steht nunmehr eine medikamentöse Alternative für die Behandlung von Patienten, deren Erkrankung überwiegend durch Depressionen geprägt ist, zur Verfügung. Nachdem schon mehrere offene Studien auf phasenprophylaktische Wirksamkeit hindeuteten (Schön u. Grunze 2004), konnte Lamotrigin in zwei großen randomisierten, dreiarmigen Studien **vs. Lithium und Plazebo** phasenprophylaktische Eigenschaft nachweisen.

Nicht zuletzt aufgrund der Vorerfahrungen der Valproat-Prophylaxe-Studie von Bowden et al. (2000) wurde ein so genanntes *enriched design* gewählt. Patienten wurden in der akuten Krankheitsepisode unter Einsatz von Lamotrigin stabilisiert und vor der Randomisierung auf Lamotrigin-Monotherapie eingestellt. Die eine Studie schloss dabei Patienten ein, die aus einer manischen Episode kamen, die andere Patienten, die aus einer depressiven Episode remittiert waren. Nach Randomisierung auf Lamotrigin, Lithium oder Plazebo wurden die Patienten in beiden Studien insgesamt 18 Monate unter doppelblinden Bedingungen weiterbeobachtet. Übereinstimmend in beiden Studien ergab sich, dass sowohl Lamotrigin als auch Lithium Plazebo hinsichtlich des primären Outcome-Kriteriums, nämlich der Zeitspanne bis zu einer medizinischen Intervention (Studienabbruch, Veränderung der Medikation, Einsatz zusätzlicher Therapiemaßnahmen wie z. B. EKT), statistisch signifikant überlegen waren. Bei der Unterscheidung nach manischen bzw. depressiven Rückfällen zeigte sich dabei eine bessere Wirksamkeit von Lamotrigin in der Verhütung neuer Depressionen; hier wurde gegenüber Plazebo statistische Signifikanz erreicht, während hinsichtlich manischer Rückfälle nur eine tendenzielle Überlegenheit bestand. Eine kombinierte Analyse beider Studien (Goodwin et al. 2004) zeigt aufgrund der dann höheren Fallzahl allerdings auch statistisch signifikante Überlegenheit für Lamotrigin gegenüber Plazebo in der Verhinderung neuer manischer Episoden.

Nebenwirkungen und Interaktionen

Ein besonderer Vorteil von Lamotrigin als Langzeittherapeutikum liegt in seiner allgemein **sehr guten Verträglichkeit**. Die gefährlichste potenzielle Nebenwirkung, eine allergische Reaktion bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom, kann durch langsame Aufdosierung nach Herstellervorschrift minimiert werden. Ein besonderer Vorteil in der Langzeittherapie scheint dabei zu sein, dass Lamotrigin keine sedierenden Eigenschaften aufweist und gewichtsneutral ist.

In der Kombination mit Valproat ist zu beachten, dass die Dosis von Lamotrigin in der Aufdosierungsphase jeweils zu halbieren ist; bei Kombination mit Carbamazepin hingegen ist die Empfehlung, sie wegen des beschleunigten Abbaus zu verdoppeln.

Box

Lamotrigin ist mittlerweile zur Phasenprophylaxe bipolarer Depressionen in Deutschland zugelassen. Darüber hinaus kommt es aber auch v. a. in den USA in der Akuttherapie depressiver Episoden bipolarer Störungen als ein Medikament der ersten Wahl zum Einsatz. Zusätzliche Argumente für den Gebrauch sind die gute Verträglichkeit, Gewichtsneutralität in der Langzeitbehandlung und, nach heutigem Wissen aus der Epilepsieforschung, die nicht vorhandene Teratogenität bei Monotherapie und Tagesdosierungen bis 200 mg.

Weitere Antikonvulsiva

Eine kürzlich publizierte Studie von Mishory et al. (2000) verglich **Phenytoin** mit Plazebo, jeweils als Add-on-Therapie zu Haloperidol bei akuter Manie. Dabei zeigte die Phenytoin-Gruppe eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo. Statistische Signifikanz wurde allerdings erst ab der dritten Woche erreicht, wobei Phenytoin nicht in einem Loading-Verfahren, sondern langsam aufdosiert wurde. Nicht zuletzt aber aufgrund seiner im Vergleich zu anderen Therapiealternativen deutlicheren Nebenwirkungen (Beeinträchtigung kognitiver Leistungen und Psychomotorik sowie die Gefahr einer zerebellären Atrophie; De Marcos et al. 2003) ist Phenytoin allenfalls als **nachgeordnetes Ausweichpräparat** in der Maniebehandlung anzusehen. Hinsichtlich phasenprophylaktischer Wirksamkeit gibt es für Phenytoin Hinweise aus einer kleinen, doppelblinden und plazebokontrollierten Add-on-Studie mit einem Crossover-Design (Mishory et al. 2003), ein methodologisch eindeutigerer Wirknachweis steht jedoch aus.

Deutlich häufiger ist noch der Einsatz von Clonazepam bei bipolaren Störungen. Obgleich ein Benzodiazepinabkömmling, wird es aufgrund seines überwiegenden klinischen Einsatzes als Antiepiletikum an dieser Stelle behandelt. Für affektive Störungen erscheint es von Interesse, da es neben $GABA_A$-Rezeptor-agonistischen Eigenschaften den zentralen serotonergen Metabolismus zu beeinflussen scheint (Jenner et al. 1986). Antimanische Eigenschaften wurden bisher in offenen Studien bzw. Kasuistiken beschrieben (Grunze 1999).

Aufgrund des langfristigen Abhängigkeitspotenzials bzw. der häufig ausgeprägten α-adrenergen Gegenreaktionen beim Absetzen des Medikaments erscheint **Clonazepam** allerdings auch nur als Ausweichmedikament für die Maniebehandlung geeignet. Der Einsatz von Clonazepam ist eher als Zusatzmedikation in geringen Dosen bei ausgesprochener Unruhe und Agitation des Patienten zu überlegen. Aufgrund der langen Halbwertszeit kommt man hierbei mit ein- bis zweimaliger Gabe pro Tag aus. Kasuistisch wird Clonazepam auch eine antidepressive Wirksamkeit zugebilligt (Kishimoto et al. 1988), wohingegen bisherige offene Studien zur Phasenprophylaxe überwiegend enttäuschende Ergebnisse lieferten.

Darüber hinaus ist eine Vielzahl weiterer Antikonvulsiva in der Maniebehandlung untersucht worden bzw. wird gegenwärtig weiter untersucht. Hierzu zählen z. B. **Gabapentin, Topiramat** und **Tiagabin**, die entweder schon in offenen Studien (wie Tiagabin), spätestens aber in kontrollierten Studien (wie Gabapentin und Topiramat) den Wirksamkeitsnachweis schuldig blieben. Zu **Levetiracetam** und **Zonisamid** gibt es bisher nur erste Hinweise, die auf eine Wirksamkeit hindeuten, ein Wirksamkeitsnachweis in kontrollierten Studien steht jedoch noch aus (Grunze 2004). Ein überzeugender Nachweis akut antidepressiver Wirkung bei bipolaren Depressionen steht ebenfalls für diese Antikonvulsiva noch aus. Antidepressive Wirksamkeit wird für **Topiramat** auf der Basis einer einfach-blinden Vergleichsstudie gegen Bupropion (McIntyre et al. 2002) vermutet. Methodologisch besser kontrollierte Studien existieren aber nicht.

Konventionelle Antipsychotika

Akute Manie

Box

Entgegen allen so genannten »Guidelines«, die den primären Einsatz eines Stimmungsstabilisierers wie Lithium oder Valproat bei der akuten Manie favorisieren, wird de facto die eindeutige Mehrzahl manischer Patienten mit Antipsychotika, zumeist konventionellen Antipsychotika, behandelt.

Während der wissenschaftliche Wirknachweis für **Haloperidol** lange Zeit nur auf kleinen, meist offenen und nicht plazebokontrollierten Studien beruhte, gibt es jetzt im Rahmen der Zulassungsbestrebungen neuer moderner Antipsychotika auch wissenschaftlich valide Daten zu den konventionellen Antipsychotika. So wurde in einer dreiarmigen Studie **Haloperidol als Vergleichssubstanz zu Quetiapin und Plazebo** in einem doppelblind randomisierten Design eingesetzt. Bei Studienende nach zwölf Wochen waren dabei sowohl Haloperidol als auch Quetiapin dem Plazeboarm statistisch signifikant überlegen. Nach drei Wochen, dem primären Endpunkt der Studie, war jedoch Haloperidol nicht nur Plazebo, sondern auch Quetiapin signifikant überlegen – und das trotz der nach klinischen Gegebenheiten eher geringen mittleren Tagesdosis von 5 mg. In weiteren großen Studien wurde Haloperidol in randomisiertem, doppelblindem Design **gegen Olanzapin und gegen Risperidon** (hier auch wieder mit Plazeboarm) getestet. Dabei zeigte sich eine vergleichbar gute Wirksamkeit der Behandlungsstrategien mit tendenzieller, aber nicht statistisch signifikanter Überlegenheit von Haloperidol gegenüber Olanzapin, was die Geschwindigkeit des Wirkeintritts betraf. Eine kürzlich publizierte Cochrane-Metaanalyse unterstreicht ebenfalls die anti-

manische Wirksamkeit von Haloperidol (Cipriani et al. 2006), sowohl bei Manien mit als auch ohne psychotische Symptome.

Überwiegend durch den klinischen Einsatz etablierte antimanische Wirksamkeit zeigt sich auch für verschiedene, heute z. T. nur noch wenig eingesetzte konventionelle Antipsychotika wie **Pimozid**, **Chlorpromazin**, **Perazin** und **Flupentixol**, auch wenn die wissenschaftliche Evidenz in Ermangelung kontrollierter Studien nur gering ist.

Bipolare Depression

Der Einsatz **konventioneller Antipsychotika** zur Behandlung bipolarer Depressionen ist bisher kaum unter kontrollierten Bedingungen untersucht (Gao et al. 2005), wird aber überwiegend kritisch gesehen. In einer kleinen kontrollierten Studie schien die Zugabe von Perphenazin im Vergleich zur Monotherapie mit einem Stimmungsstabilisierer depressionsinduzierend zu sein (Zarate u. Tohen 2004). Gegen den Einsatz konventioneller Antipsychotika zur Stimmungsaufhellung sprechen zudem zahlreiche Verlaufsbeobachtungen, die insbesondere eine deutliche Belastung des Patienten durch medikamentös bedingte Nebenwirkungen sehen.

28

Phasenpropylaxe

Im klinischen Alltag wurden und werden teils noch **konventionelle Depot-Antipsychotika** gerne als vermeintliche Phasenprophylaxe bei Patienten mit unzuverlässiger Medikamenteneinnahme eingesetzt. Bis auf zwei kleinere, negative Studien mit Flupenthixol (Ahlfors et al. 1981; Esparon et al. 1986) und die bereits erwähnte, negative Studie mit Perphenazin (Zarate u. Tohen 2004) liegen jedoch keine gesicherten Erkenntnisse zur Phasenprophylaxe mit konventionellen Antipsychotika vor. Mit der Verfügbarkeit der ersten Depot-Atypika werden zukünftig wahrscheinlich wirksamere und besser verträgliche Alternativen zur Verfügung stehen. Eine offene Studie gibt einen deutlichen Hinweis auf die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Risperidon in der Consta-Formulierung (Han et al. 2007), kontrollierte Studien stehen kurz vor ihrem Abschluss.

Atypische Antipsychotika

Akute Manie

Mit bipolaren Störungen, und der Maniebehandlung im Speziellen, hat sich in den letzten Jahren ein weiterer Markt für die verschiedenen atypischen Antipsychotika aufgetan. Antimanische und darüber hinausgehend auch antidepressive und langfristig stabilisierende Wirksamkeit wurde bereits früh in kleinen Studien für **Clozapin** gezeigt (Brambilla et al. 2003). Aufgrund der jedoch potenziell lebensgefährlichen Nebenwirkungen und in Ermangelung eines kommerziellen Interesses wurde Clozapin bis dato für bipolare Störungen nicht in weiteren großen kontrollierten Phase-III-Studien untersucht.

Dies jedoch erfolgte in den letzten Jahren für fast alle auf dem Markt befindlichen neuen atypischen Antipsychotika (Scherk et al. 2007). Inwieweit sie auch in der klinischen Praxis den Erwartungen gerecht werden, wird die nähere Zukunft zeigen müssen.

Olanzapin

Für keine andere Substanz wie Olanzapin wurden so viele Patienten mit bipolaren Störungen in kontrollierten Studien untersucht. In drei plazebokontrollierten Studien sowie in Vergleichsstudien gegen Valproat, Haloperidol und Lithium konnte die **antimanische Wirksamkeit von Olanzapin als Monotherapie** der Manie bewiesen werden (Perlis et al. 2006b).

Aber auch eine der ersten größeren Studien zur **Kombinationstherapie** in der akuten Manie wurde mit Olanzapin durchgeführt. Dabei wurde Olanzapin gegen Plazebo als Zusatztherapie zu Lithium oder Valproat bei Patienten, die zuvor nicht hinreichend auf den Stimmungsstabilisierer respondiert hatten, getestet. Auch hier konnte Olanzapin gegenüber Plazebo statistisch signifikante Vorteile zeigen (Tohen et al. 2002b). In der kurzfristigen Therapie war Olanzapin dabei überwiegend sehr gut verträglich, wobei die initiale Sedierung durchaus als erwünschter Effekt in der Maniebehandlung anzusehen ist. Insbesondere bewegte sich die Häufigkeit von extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS) auf Plazeboniveau. Mögliche Nachteile einer Olanzapin-Therapie, wie v. a. Gewichtszunahme, kommen im Regelfall erst in der längerfristigen Therapie zum Tragen. Allerdings sollte man sich auch bei der kurzfristigen Therapie des Risikos einer möglichen Induktion eines Diabetes mellitus Typ II unter Olanzapin (ähnlich wie auch bei Clozapin möglich) bewusst sein.

Die in den Studien verwendeten **Dosierungen** von Olanzapin in der akuten Maniebehandlung bewegten sich zwischen 15 mg und 20 mg Tagesdosis. Nach klinischer Erfahrung können jedoch auch durchaus höhere Dosierungen bei schweren Manien gegeben werden, auch eine relative rasche Aufdosierung im Sinne einer Loading-Therapie scheint möglich. Kontrollierte Untersuchungen zu einer solchen Hochdosistherapie stehen allerdings noch aus. Eine Hochdosistherapie kann daher nicht bedenkenlos empfohlen werden und ist nicht durch die arzneimittelrechtliche Zulassung abgedeckt, sondern liegt im Ermessensspielraum der ärztlichen Therapiefreiheit.

Risperidon

Im Unterschied zu Olanzapin (und auch Quetiapin, s. unten) besitzt Risperidon chemisch keine enge Verwandtschaft zu Clozapin. Entsprechend ist auch das Rezeptorprofil unterschiedlich. Besonders dominant ist bei Risperidon der $5HT_{2A}$-Antagonismus. Auch der D_2-antagonistische Anteil ist stärker ausgeprägt als beispielsweise

bei Clozapin und seinen Abkömmlingen. Dadurch unterscheidet sich Risperidon auch von den anderen bisher genannten atypischen Antipsychotika im Nebenwirkungsprofil: Weniger Sedierung aufgrund der geringeren histaminergen Wirkkomponente, gleichzeitig aber auch bei hohen Dosierungen eher die Möglichkeit von EPS.

Auch Risperidon wurde in verschiedensten Studien hinsichtlich seiner antimanischen Wirksamkeit getestet. In insgesamt drei **Monotherapie-Vergleichsstudien** gegen Plazebo war Risperidon jedes Mal statistisch signifikant überlegen. In einer der Studien (Khanna et al. 2005) bei einem Patientenkollektiv mit schwerster Manie konnte dabei innerhalb von drei Wochen eine Reduktion des Young-Mania-Rating-Score um 21 Punkte erreicht werden – eine Wirkstärke, die sonst bisher in keiner anderen modernen, kontrollierten Maniestudie gesehen wurde. Allerdings traten aufgrund der hohen durchschnittlichen Tagesdosis von fast 6 mg in dieser Studie bei 30% der Patienten extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auf, ohne dass dies jedoch zu gehäuften Studienabbrüchen führte. Ähnlich wie Olanzapin konnte auch Risperidon in zwei Studien als Zusatzmedikation zu einem Stimmungsstabilisierer im Plazebovergleich Wirksamkeit nachweisen (Sachs et al. 2002c; Yatham et al. 2003). Dabei konnte allerdings in einer Studie (Yatham et al. 2003) ein signifikanter Wirkvorteil für Risperidon nur nach Post-hoc-Ausschluss der mit Carbamazepin behandelten Patienten gezeigt werden (s. oben). Hinsichtlich Vergleichsstudien zu anderen antimanisch wirksamen Substanzen existieren bisher zwei größere Studien, und zwar der **Vergleich zu Haloperidol** (Smulevich et al. 2005) **und zu Olanzapin** (Perlis et al. 2006a). Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Wirkunterschied zwischen den Substanzen. Eine kleinere Vergleichsstudie gegen Lithium (Segal et al. 1998) ist aufgrund ihrer methodologischen Mängel und der kleinen Fallzahl wenig aussagekräftig.

Risperidon wurde in den kontrollierten Monotherapiestudien in einer mittleren **Tagesdosis** zwischen 3,5 mg und 6 mg verwendet. Die Häufigkeit von EPS war dabei dosisabhängig. Weitere **Nebenwirkungen** wie vereinzelt auftretende Hyperprolaktinämie sind beim kurzfristigen Einsatz im Rahmen der Maniebehandlung eher von untergeordneter Bedeutung.

Quetiapin

Ein ähnliches Bild hinsichtlich der Studienlage wie für die beiden zuvor besprochenenen Substanzen zeigt sich für Quetiapin. Im Unterschied zu Olanzapin und Risperidon wurde bei Quetiapin jedoch primär auf ein dreiarmiges Studiendesign mit einer Vergleichsubstanz und Plazebo gesetzt. In der bereits zitierten Studie **vs. Haloperidol und Plazebo** war Quetiapin, genau wie Haloperidol, dem Plazeboarm zum Studienendpunkt nach zwölf Wochen statistisch signifikant überlegen (McIntyre et al. 2005). Auch in einer zweiten Studie **gegen Plazebo und Lithium** waren sowohl Quetiapin als auch Lithium Plazebo signifikant überlegen, wobei zwischen beiden Substanzen kein Wirkunterschied bestand (Bowden et al. 2005). In einer Kombinationstherapiestudie wurde **Quetiapin zusätzlich zu Valproat oder Lithium** gegeben (Sachs et al. 2002b). Auch hier war wiederum die Zugabe von Quetiapin gegenüber einer zusätzlichen Plazebobehandlung statistisch signifikant überlegen.

Die in den Monotherapiestudien zur akuten Manie verwendeten **Dosierungen** von Quetiapin betrugen dabei zwischen 600 mg und 800 mg Tagesdosis. Höhere Dosierungen, insbesondere zur Erreichung eines noch stärkeren sedierenden Effekts, sowie Loading-Therapien erscheinen mit Quetiapin prinzipiell möglich, kontrollierte Untersuchungen stehen jedoch ebenso wie eine arzneimittelrechtliche Zulassung hierfür aus. Hinsichtlich des **Nebenwirkungsprofils** erscheint Quetiapin sehr günstig, weder gehäufte EPS noch Hyperprolaktinämie stellten in den Studien ein Problem dar.

Ziprasidon und Aripiprazol

Noch nicht so umfangreich ist die Studienlage für Ziprasidon und Aripiprazol. Für beide Substanzen gibt es jeweils plazebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudien, die einen signifikanten Vorteil in der akuten Maniebehandlung zeigen (Keck et al. 2003a,b; Potkin et al. 2005; Sachs et al. 2006). Die empfohlene **Dosierung** für Ziprasidon in der Maniebehandlung beträgt dabei zwischen 120 mg und 180 mg, für Aripiprazol 30 mg Tagesdosis. Beide Substanzen zeichnen sich durch ein günstiges **Nebenwirkungsprofil** sowohl in der Kurzzeit- als auch in der längerfristigen Behandlung aus. Unter Ziprasidon kann jedoch gelegentlich eine Verlängerung der QTc-Zeit auftreten, weswegen entsprechende EKG-Kontrollen verpflichtend sind. Es ist anzunehmen, dass in naher Zukunft noch weitere Studien zu diesen Substanzen, insbesondere auch Vergleichsstudien gegen andere antimanische Standardmedikamente, hinzukommen werden.

Zotepin

Für Zotepin als relativ altes atypisches Antipsychotikum gilt Ähnliches wie für Clozapin, nämlich dass es primär aufgrund fehlenden kommerziellen Interesses nicht in großen kontrollierten Studien untersucht wurde. Im klinischen Alltag wird es jedoch häufig als schnell wirksames und in hohen Dosen (bis 400 mg Tagesdosis) stark sedierendes, antimanisch wirksames Medikament eingesetzt. Diese Wirksamkeit im Rahmen einer Hochdosistherapie legt auch eine eigene offene Studie bei einem Kollektiv schwerstmanischer stationärer Patienten nahe (Amann et al. 2005).

Bipolare Depression

Bei der Auswertung der kontrollierten Maniestudien fand sich für einige atypische Antipsychotika auch eine Ver-

besserung depressiver Symptome bei Patienten mit Mischzuständen. Daraufhin wurden Olanzapin und Quetiapin gezielt auf ihre Wirksamkeit bei bipolarer Depression untersucht. Für Olanzapin in Monotherapie zeigte sich dabei nur eine geringe Effektstärke, in der fixen Kombination mit Fluoxetin jedoch eine deutliche antidepressive Wirksamkeit (Tohen et al. 2003c). Eindeutiger fielen die Studienergebnisse für die Monotherapie mit **Quetiapin** aus: zwei doppelblinde, plazebokontrollierte Untersuchungen mit identischem Design (Bolder 1 und Bolder 2) konnten die antidepressive Wirksamkeit von Quetiapin bei bipolarer Depression nachweisen (Calabrese et al. 2005a; Thase et al. 2006). Bemerkenswert war dabei neben der hohen Effektstärke auch der relativ schnelle Wirkeintritt (Separierung von Plazebo bereits nach einer Woche). Mittlerweile ist Quetiapin zur Behandlung bipolarer Depressionen in den USA zugelassen, in Deutschland ist mit einer Zulassung in absehbarer Zeit zu rechnen.

Rezidivprophylaxe

Ähnlich wie bei der akuten Maniebehandlung gibt es für eine rezidivprophylaktische Wirksamkeit von **Clozapin** nur Hinweise aus offenen, meist naturalistischen Untersuchungen. So konnte z. B. in einer Studie von Suppes et al. (1999) bei schwerstkranken Patienten die Zugabe von Clozapin im Vergleich zur unveränderten Weiterbehandlung eine deutliche Stabilisierung bewirken.

Für die neuen atypischen Antipsychotika hingegen wurden große kontrollierte Prophylaxestudien durchgeführt bzw. befinden sich zurzeit in der Durchführung. Zugrunde liegt dabei den Studien ein sogenanntes *enriched design*, d. h., es werden nur Patienten eingeschlossen, die auf eine vorausgegangene Akutbehandlung mit dem Studienpräparat angesprochen haben. Streng genommen handelt es sich also um eine erfolgreiche Aufrechterhaltung der Akutwirkung, nicht aber um eine von der Krankheitsphase unabhängige prophylaktische Wirkung.

Abgeschlossen sind gegenwärtig vier Studien zu **Olanzapin**: Neben der bereits erwähnten 47-wöchigen Therapiefortführungsstudie vs. Valproat gibt es zwei weitere Monotherapie-Erhaltungstherapiestudien über jeweils ein Jahr. In der einen Studie wurde dabei Olanzapin **gegen Lithium** getestet (Tohen et al. 2005) in der anderen **gegen Plazebo** (Tohen et al. 2006). Im Vergleich zu Plazebo schnitt Olanzapin in den wesentlichen Zielparametern signifikant besser ab. Dies betrifft sowohl die Anzahl der Rückfälle in eine neue Episode jeglicher Polarität als auch die Anzahl der Rückfälle in eine Manie oder eine Depression. Während sich dabei der Unterschied zwischen Plazebo und Olanzapin hinsichtlich der Verhütung einer neuen Depression zwar signifikant, numerisch aber eher gering abbildete, war er in der Verhütung einer neuen manischen Episode sehr ausgeprägt. Auch im Vergleich zu Lithium zeigte Olanzapin deutlichere Stärken in der Verhütung neuer Manien. Hier war Olanzapin Lithium signifikant überlegen, während sich hinsichtlich der Verhütung neuer Depressionen kein signifikanter Unterschied abzeichnete. Es bleibt somit abzuwarten, inwieweit sich auch in der klinischen Praxis Olanzapin als Alternative zu Lithium bei Patienten, deren Krankheitsverlauf überwiegend von Manien dominiert wird, durchsetzen wird. Entscheidend wird hier auch sein, inwieweit Konzepte zur Limitierung von Nebenwirkungen – wie der z. T. exzessiven Gewichtszunahme – entwickelt werden und in der täglichen Praxis greifen.

Des Weiteren wurde, wie bereits beschrieben, **Olanzapin gegen Valproat** in der Erhaltungstherapie über 44 Wochen untersucht. An der Untersuchung nahmen Patienten, die in der vorausgegangenen Akutstudie als Responder klassifiziert wurden, teil. Einen statistisch signifikanten Unterschied in der Reduktion der *Young Manic Rating Scale* (YMRS) zu Studienende gab es nicht, allerdings war die Anzahl von remittierten Patienten in der Olanzapin-Gruppe signifikant höher (Tohen et al. 2003b).

Bezüglich anderer atypischer Antipsychotika werden in Kürze Ergebnisse zur rezidivprophylaktischen Wirksamkeit zu erwarten sein. Von besonderem Interesse können dabei atypische Antipsychotika sein, die auch als Depotformulierung (z. B. Risperidon) zur Verfügung stehen und somit eine Alternative bei Patienten mit geringer Compliance darstellen könnten.

Antidepressiva

Bezüglich der ausführlicheren Studienlage bei depressiven Syndromen sowie dem speziellen Wirk- und Nebenwirkungsprofil der Antidepressiva sei auch auf den entsprechenden Beitrag zu unipolaren Depressionen (▶ Kap. 41) verwiesen.

Das gegenwärtig stichhaltigste Argument für eine **gleich gute Wirksamkeit** von Antidepressiva **bei uni- und bipolaren Depressionen** ist eine große Kohortenstudie an insgesamt 2032 konsekutiv aufgenommenen, stationären depressiven Patienten (Möller et al. 2001). Sowohl in der Gesamtkohorte als auch in einer gematchten Stichprobe von jeweils 50 Patienten zeigte sich kein Unterschied in der Wirksamkeit der Antidepressivabehandlung zwischen uni- und bipolar depressiven Patienten: Weder in der Dauer der Hospitalisierung noch im Behandlungserfolg bezüglich der depressiven Symptomatik unterschieden sich die Gruppen. In der klinischen Routinebehandlung wurden damals überwiegend **trizyklische Antidepressiva** eingesetzt, nur in den letzten Jahren der Untersuchung erhielt ein geringer Anteil der Patienten auch modernere Antidepressiva wie z. B. **SSRI**. Gleichzeitige Medikation mit einem Stimmungsstabilisierer war aufgrund der damaligen Therapiegewohnheiten eher die Ausnahme, zumeist wurde der Stimmungsstabilisierer

erst nach Remission des depressiven Syndroms angesetzt.

Ein so genannter »Switch« in die Hypomanie oder Manie trat zwar bei etwa 25% der Patienten mit bipolarer Depression auf, führte aber zu keiner Verlängerung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer der Gesamtgruppe. Insgesamt lagen die Switch-Raten dieser Untersuchung in der gleichen Größenordnung wie auch sonst in der Literatur beschrieben (Grunze et al. 1999). Wie auch in den anderen zitierten Studien lag das **Switch-Risiko** dabei für SSRI deutlich unter demjenigen für trizyklische Antidepressiva. In anderen Studien wird bei gleicher bzw. sogar besserer Wirksamkeit für Bupropion (Sachs et al. 1994) und für MAO-Inhibitoren (Himmelhoch et al. 1991) ebenfalls ein geringeres Switch-Risiko als für trizyklische Antidepressiva beschrieben.

Box

Hinsichtlich der Vermeidung eines Switchs, aber auch bezüglich des allgemeinen Verträglichkeitsprofils, scheinen Serotoninwiederaufnahmehemmer und Bupropion klassischen trizyklischen Antidepressiva überlegen.

Inwieweit SSRI auch vergleichbare oder vielleicht sogar bessere **Wirksamkeit** auf depressive Symptome zeigen, ist bisher nur in kleinen Studien bzw. in retrospektiven Analysen untersucht. Informationen, ob diese antidepressive Wirksamkeit mit einem Switch in die Hypomanie bzw. Manie einherging, sind aus den Publikationen nicht immer eindeutig zu entnehmen. Eine kontrollierte Studie von Cohn et al. (1989) verglich **Fluoxetin, Imipramin und Plazebo** bei 89 Patienten mit bipolarer Depression. Dabei schnitt Fluoxetin nicht nur besser ab als Plazebo, sondern auch besser als Imipramin. Eine retrospektive Analyse einer plazebokontrollierten Phase-III-Studie, bei der Bipolar-II-Patienten eingeschlossen wurden, zeigt ebenfalls eine bessere Wirksamkeit von Fluoxetin als von Plazebo (Amsterdam et al. 1998). Dabei unterschied sich das Ansprechen der depressiven Bipolar-II-Patienten auf Fluoxetin nicht von demjenigen unipolarer, gematchter Kontrollen. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für **Venlafaxin** in einer weiteren retrospektiven Analyse einer Phase-III-Studie. Auch hier war Venlafaxin bei unipolar und bipolar-II-depressiven Patienten gleich effektiv und Plazebo jeweils signifikant überlegen (Amsterdam 1998; Amsterdam u. Garcia-Espana 2000). In einer der wenigen Vergleichsstudien zweier neuer Antidepressiva, **Venlafaxin und Paroxetin**, zeigte sich ein Trend für eine bessere Wirksamkeit von Venlafaxin, Signifikanz wurde jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht erreicht. Gleichzeitig war aber die Switch-Rate für Venlafaxin etwa dreimal so hoch wie für Paroxetin (Vieta et al. 2002). Ein Wirksamkeitsunterschied zwischen **Sertralin, Venlafaxin und Bupropion** ließ sich in einer großen kontrollierten Studie zu Antidepressiva bei bipolarer Depression nicht finden, allerdings war das Switch-Risiko unter Venlafaxin signifikant erhöht (Leverich et al. 2006), vor allem bei Bipolar I-Patienten (Altshuler et al. 2006).

Darüber hinaus existiert eine Vielzahl kleinerer Studien zu Bupropion, Tianeptin, Tranylcypromin sowie einigen trizyklischen Antidepressiva, vornehmlich Imipramin und Desipramin. All diese Studien sind jedoch aufgrund kleiner Fallzahlen und oftmals offenem Design wenig aussagekräftig (Grunze u. Möller 2002). Neuere Antidepressiva, so z. B. Agomelatin, werden gegenwärtig in der Indikation bipolare Depression in Zulassungsstudien untersucht.

Benzodiazepine

Clonazepam wurde bereits unter den Antiepileptika (s. oben) abgehandelt. **Lorazepam** ist aufgrund seiner sedierenden und anxiolytischen Eigenschaften eine klinisch häufig eingesetzte Zusatzmedikation in der Behandlung der Manie. Dabei besitzt Lorazepam möglicherweise durchaus eigenständige antimanische Effekte, wie Vergleichsstudien zu Clonazepam (Bradwejn et al. 1990) und Haloperidol (Lenox et al. 1986) zeigen. Darüber hinaus kann Lorazepam intramuskulär verabreicht werden. Eine kürzlich durchgeführte Studie, die Olanzapin mit Lorazepam und Plazebo bei 201 akut manischen Patienten in der parenteralen Verabreichung verglich, zeigte nach 24 h sowohl für Olanzapin als auch Lorazepam gegenüber Plazebo deutliche Wirkvorteile, v. a. hinsichtlich Agitation und Unruhe (Meehan et al. 2001).

Andere Benzodiazepine sind bisher in der Indikation Manie noch nicht systematisch untersucht worden, sodass unklar ist, ob etwa Diazepam oder Oxazepam über eine akute Sedierung hinaus antimanische Eigenschaften besitzen.

Experimentelle Ansätze

Eine Vielzahl weiterer Substanzen wurde in kleineren, zumeist offenen und nichtkontrollierten Studien auf ihre antimanische Wirksamkeit getestet. Diese sind in verschiedenen Review-Arbeiten dargestellt (Grunze 2004). Zum Teil liegen ihrer Anwendung pathophysiologische Überlegungen zugrunde, so z. B. der Einsatz von Calciumantagonisten (Calciumhypothese der affektiven Störungen; Dubovsky u. Franks 1983) oder von Proteinkinaseinhibitoren wie Tamoxifen (Chen u. Manji 2006). Letztere Substanz konnte z. B. auch in einer kleinen plazebokontrollierten Studie antimanische Wirksamkeit zeigen (Bebchuk et al. 2000). Eine Weiterentwicklung dieser Ansätze hat jedoch aufgrund der nicht unerheblichen Nebenwirkungen einiger Substanzen bzw. dem Nichtvorhandensein praktikabler galenischer Aufbereitungen bisher nicht stattgefunden.

Hinweise auf antidepressive Wirksamkeit gibt es für **Omega-3-Fettsäuren**, die in zwei kontrollierten Studien

signifikant besser abschnitten als Plazebo (Frangou u. Lewis 2002; Stoll et al. 1999b). Dabei wurden Dosierungen zwischen 1 mg und 2 mg Eicosapentaensäure (EPA) gewählt. In einer plazebokontrollierten Studie des *Stanley Foundation Bipolar Network* konnte hingegen bei 6 g EPA kein antidepressiver Effekt gesehen werden; möglicherweise verliert sich eine solche Wirkung bei höherer Dosierung (Keck et al. 2006).

Kombinationsbehandlungen

Manische Episode

In den vorausgegangenen Abschnitten wurden verschiedenartige Substanzen zur Maniebehandlung abgehandelt. Ihren Wirknachweis haben sie in kontrollierten klinischen Studien, überwiegend in Monotherapie, erbracht. Wie bereits erwähnt, sind jedoch weder Patientenklientel noch äußere Bedingungen einer klinischen Studie unmittelbar auf den klinischen Alltag übertragbar.

Die klinische Realität in der Maniebehandlung ist die Polypharmazie, zumindest bei Patienten mit schwerer ausgeprägten Krankheitssymptomen. Die wissenschaftliche Aufarbeitung darüber, welche Medikamentenkombinationen besonders vorteilhaft sind, steckt jedoch in den Kinderschuhen. Es gibt mittlerweile einige kontrollierte Studien, so zu Valproat und verschiedenen Atypika, die die **Kombinationsbehandlung entweder mit hochpotenten Antipsychotika oder mit Stimmungsstabilisierern** in einem kontrollierten Design untersucht haben. Eine Metaanalyse dieser Studien ergab, dass die Kombinationstherapie signifikant bessere Wirksamkeit zeigte, allerdings auch insgesamt schlechter verträglich war (Smith et al. 2007). In den gegenwärtigenTherapie-Leitlinien und -Empfehlungen wird jedoch unverändert die Monotherapie als erste Therapieoption hervorgehoben.

Im klinischen Alltag entwickeln sich Kombinationstherapien auf verschiedenste Art und Weise: Der eine Ansatz ist, zumindest bei schwer kranken Patienten **direkt initial mehrere Medikamente** zu geben, von denen man jeweils maximale Wirksamkeit auf Symptomebene erwartet, z. B. hoch dosiert

- Lithium zur Affektstabilisierung,
- Haloperidol gegen vorhandene psychotische Symptome sowie
- Diazepam zur Sedierung.

Treten Nebenwirkungen auf, ist es dann oft schwer, das »verantwortliche« Medikament in diesen Kombinationen ausfindig zu machen und gezielt zu reduzieren. Zeigt diese Therapie Wirkung, ist es ebenfalls schwer, diese auf ein Medikament zurückzuführen und u. U. unnötigerweise fortgeführte Medikamente zu reduzieren.

Eine zweite Art der Polypharmazie entsteht durch die **Zugabe weiterer Medikamente bei Erfolglosigkeit der Monotherapie** erster Wahl. Diese kann dann symptomorientiert sein, wenn beispielsweise Lithium erfolgreich zur Affektstabilisierung war, der Schlaf jedoch weiterhin gestört ist, oder aber mit der Intention einer Wirksamkeitsaugmentation der vorbestehenden Behandlung erfolgen, wenn z. B. unter Lithium nur eine Teilremission in verschiedenen Symptombereichen erfolgte und daraufhin Valproat oder ein Atypikum zusätzlich verabreicht wird. Gerade im letzteren Fall gilt auch hier wieder, dass bei erfolgreicher Therapie die Entscheidung, welches Medikament letztendlich hilfreich war und fortgeführt werden sollte, schwierig wird.

Eine rationale Polypharmazie versucht, wenn auch nicht immer erfolgreich, diese Probleme zu vermeiden. Dabei sollte im Idealfall der Patient **zunächst auf den Stimmungsstabilisierer eingestellt** werden, der schon in der Vergangenheit oder aufgrund der Gesamtcharakteristika der Erkrankung den Langzeitverlauf am günstigsten beeinflusst hat. Im Regelfall ist bereits zu diesem Zeitpunkt eine **adjuvante symptomorientierte Therapie**, z. B. zur Sedierung oder zur Kontrolle psychotischer Symptome, notwendig. Ist trotz hinreichender Medikamentenblutspiegel nach Wochenfrist kein Trend zur Besserung zu erkennen, so sollte die **zusätzliche Therapie mit einem zweiten Stimmungsstabilisierer** initiiert werden. Auch dies sollte wieder mit Blick auf den langfristigen Krankheitsverlauf und ein langfristig günstiges Nebenwirkungsprofil geschehen. Klinisch häufig eingesetzte Kombinationen sind dabei Lithium mit einem Antikonvulsivum, zumeist Carbamazepin oder Valproat, aber auch zunehmend die Kombination von Lithium mit einem atypischen Antipsychotikum. Letztere wird sicher dann bevorzugt gewählt, wenn gleichzeitig deutliche psychotische Symptome im Krankheitsverlauf auftreten und mittelfristig auch eine Reduktion bzw. ein Absetzen einer initial oft notwendigen Medikation mit einem hochpotenten Antipsychotikum geplant wird.

Wenn bei bisher nicht hinreichender prophylaktischer Wirksamkeit der Monotherapie an eine langfristige Fortführung der Kombinationstherapie gedacht wird, so sollte auch den **Nebenwirkungen** ein Augenmerk gelten. Ein Beispiel: Stellte z. B. Gewichtszunahme ein Problem dar (und dies tut es in den meisten Fällen, was die Compliance der Patienten zunichte macht), so sollte beispielsweise Lithium nicht unbedingt mit Olanzapin oder Clozapin kombiniert werden, sondern eher mit einem relativ gewichtsneutraleren Medikament wie z. B. Risperidon, Ziprasidon, Quetiapin oder Aripiprazol. Medikamenteninteraktionen hinsichtlich der Wirkspiegel sind insbesondere bei Carbamazepin-Kombinationstherapien zu bedenken.

◘ Tab. 28.1 stellt eine Auswahl der gegenwärtig (Stichtag 1.7.2003) vorliegenden Studien zur Kombinationstherapie der akuten Manie dar.

In wenigen Fällen kann auch einmal eine Kombinationstherapie aus zwei Stimmungsstabilisierern sowie zusätzlicher symptomorientierter Medikation nicht zum

Tab. 28.1. Kombinationstherapiestudien der letzten Jahre bei akuter Manie

Autoren	Studiendesign	Krankheitsbild	Anzahl der Patienten	Studiendauer	Primäre (sekundäre) Zielparameter	Ergebnis	Kommentar
(1) Müller-Oerling-hausen et al. (2000)	R, DB, PG V+AP; P+AP (AP: überwiegend Haldol, wenige Pat. mit Perazin)	Hospitalisierte Pat. mit akuter Manie (ICD-10)	136 V+AP: 69 P+AP: 67	3 Wochen	Mittlere, vom Prüfarzt für notwendig befundene AP-Dosis (MRS, GAS, CGI)	Unterschied Gesamtmenge AP nicht signifikant; Signifikante AP-Einsparung ab Woche 2, Kombi signifikant besser in MRS, CGI, GAS	Praxisnahe Kombinationsstudie; Deutlicher Hinweis auf Überlegenheit der Kombi-Therapie, auch wenn für den primären Zielparameter keine Signifikanz erreicht wurde
(2) Tohen et al. (2002)	R, DB, PG V oder L+OL oder P	Pat. mit Manie oder Mischzustand (DSM IV), die nach 2 Wochen kaum (YMRS > 16) auf V oder L angesprochen haben	344 V/L+OL: 220 V/L+P: 114	2 Wochen L oder V, bei unzureichender Besserung 6 Wochen DB+OL oder P	YMRS (HAMD-21, PANSS, CGI-BP)	Am Studienendpunkt signifikanter Unterschied der Besserung im YMRS und der Responderraten für die Kombi-Therapien, signifikant besser auch für HAMD-21 Besserung	Partiell therapierefraktäres Kollektiv, insofern praxisnahe Population für Kombi-Therapie
(3) Sachs et al. (2002)	R, DB, PG V oder L+P, RIS oder H	Pat. mit Manie oder Mischzustand (ca. 25%) (DSM IV)	156	3 Wochen	YMRS (BPRS, CGI)	Signifikanter Unterschied der Besserung im YMRS, der Responder-Raten und des CGI-BP für beide Kombi-Therapien RIS und H)	Unterstreicht die Überlegenheit von Kombi-Therapie, ist aber der klinischen Realität nicht so nahe wie Studien (1) und (2); deutlich besseres Nebenwirkungsprofil für RIS als H
(4) Yatham et al. (2003)	R, DB, PG V, CBZ oder L+P oder RIS	Pat. mit Manie oder Mischzustand (ca. 10%) (DSM IV)	151	3 Wochen	YMRS (BPRS, CGI, HAMD-21)	Kein signifikanter Unterschied der Besserung im YMRS, dies erst nach Post-hoc-Herausnahme der CBZ-Pat. Signifikanz für CGI-BP und BPRS, aber nicht HAMD-21	Studie deutet in Richtung Überlegenheit der Kombi-Therapie und macht auf die Schwierigkeit von Arzneimittelinteraktionen (hier CBZ-RIS) aufmerksam
(5) Sachs et al. (2002)	R, DB, PG V oder L+P oder QUE	Pat. mit Manie (DSM IV)	170	3 Wochen	YMRS (MADRS, PANSS, GAS, CGI-BP)	Signifikanter Unterschied der Besserung im YMRS, der Responder-Raten Einzelitems des PANSS und des CGI-BP für Kombi-Therapie	Ähnlich wie Studie (3): Unterstreicht die Überlegenheit von Kombi-Therapie, ist aber der klinischen Realität nicht so nahe wie Studien (1) und (2); gutes Verträglichkeitsprofil von QUE auch in der Kombi-Therapie
(6) DelBello et al. (2002)	R, DB, PG V+P oder V+QUE	Jugendliche (12–18 J.) mit Manie oder Mischzustand (DSM IV)	30 V/P: 15 V/QUE: 15	3 Wochen	YMRS	Signifikant größere Reduktion des YMRS für die Kombi-Therapie	Eine der wenigen kontrollierten Maniestudien bei Heranwachsenden, unterstreicht auch in dieser Gruppe den Nutzen der Kombi-Therapie

V Valproat, *L* Lithium, *P* Plazebo, AP Antipsychotikum, *Ol* Olazapin; *RIS* Risperidon; *QUE* Quetiapin, *H* Haloperidol, *R* randomisiert, *DB* doppelblind, *PG* Parallel-Gruppenvergleich

MRS SADS-C Mania Rating Scale, YMRS Young Manic Rating Scale, BPRS Brief Psychiatric Rating Scale, GAS Global Assessment Scale, CGI Clinical Global Impressions, CGI-BP Clinical Global Impressions Severity of Bipolar Disorder Scale, HAMD-21 21-Item Hamilton Depression Rating Scale, PANSS Positive and Negative Symptom Scale, MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

Erfolg führen. Dreifachkombinationen von Stimmungsstabilisierern sollten vermieden werden, da die Interaktionen komplex werden und die Compliance des Patienten mit zunehmender Medikamentenzahl im Regelfall deutlich abnimmt. Hier ist eher an das Austauschen eines der beiden vorbestehenden Stimmungsstabilisierer zu denken.

Depressive Episode

An dieser Stelle sei auf ▶ Kap. 41 verwiesen, das den allgemeinen Behandlungsplan für bipolare Depressionen darstellt. Die primäre Kombination von Antidepressivum und Stimmungsstabilisierer wird als Vorgehensweise der Wahl bei mittelschweren und schweren depressiven Episoden gesehen (Goodwin 2003; Grunze et al. 2002b; van Calker u. Berger 2000).

Box

Der Stimmungsstabilisierer ist in jedem Fall für die langfristige Behandlung sowie zur Minimierung des Switch-Risikos erforderlich; zusätzlich kann er, wie z. B. Lithium oder Lamotrigin, augmentative antidepressive Wirksamkeit entfalten. Das Antidepressivum hingegen erscheint mindestens ab einer mittelschweren Depression für einen hinreichenden antidepressiven Effekt erforderlich.

Wenn auch die bisherige Studienlage eher spärlich ist, so erscheinen in dieser Kombinationsbehandlung SSRI und Bupropion zumindest vergleichbar wirksam wie trizyklische Antidepressiva, aber mit einem geringeren Switch-Risiko. Venlafaxin hat möglicherweise noch eine größere Wirksamkeit, allerdings auch ein höheres Switch-Risiko (Leverich et al. 2006; Vieta et al. 2002). Für weitere neuere Antidepressiva, insbesondere noradrenerg wirksame Substanzen wie Mirtazepin und Reboxetin, gibt es bisher praktisch keine Daten zur Wirksamkeit bei bipolaren Depressionen.

Hinsichtlich der Therapie mit dem Stimmungsstabilisierer unterstreicht die Studie von Nemeroff et al. (2001) die Wichtigkeit einer optimalen Einstellung des Blutspiegels des Stimmungsstabilisierers. In dieser doppelblind kontrollierten Studie wurden **Paroxetin, Imipramin sowie Plazebo jeweils als Add-on-Therapie zu Lithium** verglichen. Bei optimalen Lithiumspiegeln (> 0,8 mmol/l) konnte keines der beiden Antidepressiva gegenüber der Plazebobehandlung einen signifikanten Vorteil erbringen; erst bei niederen Lithiumspiegeln konnte sich Paroxetin statistisch signifikant von der Plazebobehandlung unterscheiden.

Eine zweite Studie (Young et al. 2000) versuchte die Frage zu beantworten, wie bei bipolaren Patienten vorzugehen sei, die bereits einen **Stimmungsstabilisierer als Vorbehandlung** in suffizienten Dosen erhalten haben, ohne dass sich eine Besserung der Depression ergibt. In dieser Studie wurden Patienten mit einer akuten bipolaren Depression eingeschlossen, die sich unter sechswöchiger Vorbehandlung mit Lithium oder Valproat in ihrer Symptomatik nicht entscheidend besserten. In einem doppelblinden Design wurde der einen Hälfte der Patienten der jeweils andere Stimmungsstabilisierer hinzugegeben (also etwa mit Lithium vorbehandelten Patienten Valproat und umgekehrt), die andere Hälfte erhielt eine zusätzliche Behandlung mit Paroxetin. Beide Behandlungsstrategien waren nach weiteren sechs Wochen erfolgreich und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Allerdings war die Verträglichkeit der Kombination eines Stimmungsstabilisierers mit Paroxetin wesentlich besser; alle Patienten dieses Studienarms beendeten die Studie, während in dem Studienarm mit der kombinierten Stimmungsstabilisierertherapie fast ein Viertel aufgrund von Nebenwirkungen die Studie vorzeitig abbrach.

Box

Unter Berücksichtigung der Aspekte der Wirksamkeit und Verträglichkeit scheint die kombinierte Therapie mit einem Stimmungsstabilisierer sowie einem Antidepressivum (präferenziell wohl zunächst einem SSRI) der beste therapeutische Standard zu sein.

Die Wahl des Stimmungsstabilisierers hängt von vielen Faktoren ab, wie
- vorausgegangene Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung,
- bisherige Verhinderung von Switch-Phänomenen,
- Verträglichkeit und
- Bestehen einer suizidalen Gefährdung.

Neben der bekannten **antisuizidalen Wirksamkeit** von Lithium (Müller-Oerlinghausen et al. 1997) scheint auch Valproat mögliche präventive Effekte zu haben (Yerevanian et al. 2003), allerdings sind hier die Daten widersprüchlich (Goodwin et al. 2003). Antisuizidale Wirksamkeit scheint hingegen z. B. für Carbamazepin nicht oder nicht in diesem Ausmaß gegeben zu sein.

Augmentative Behandlungen mit Lithium oder Schilddrüsenhormonen in supraphysiologischen Dosierungen haben auch bei bipolaren Depressionen Wirksamkeit gezeigt (Altshuler et al. 2003). Für Trijodothyronin (T_3) gibt es eine Vielzahl von Studien, die eine Wirkverstärkung trizyklischer Antidepressiva zeigen. Weniger Studien haben bisher Levothyroxin (T_4) untersucht, obgleich es aufgrund seiner längeren Halbwertszeit und besseren Verträglichkeit in klinischen Alltag besser einsetzbar wäre (Bauer et al. 2003).

Im klinischen Alltag werden sich aber zumeist noch weitere, symptomorientierte Medikamente, wie z. B. Tranquilizer bei Schlafstörungen, dazugesellen. Zumin-

dest für unipolare Depressionen ist dabei auch ein augmentativer Effekt von Benzodiazepinen beschrieben (Furukawa et al. 2002).

Rezidivprophylaxe

Lange Zeit wurde die Phasenprophylaxe als eine Domäne der **Monotherapie**, zumeist mit Lithium, gesehen. Diese Sichtweise hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Zum einen bedingt u. a. die Erweiterung des bipolaren Spektrums eine zunehmende Zahl von Lithium-Nonrespondern; zum anderen entwickelt sich die Rezidivprophylaxe zunehmend aus der Akutherapie heraus, die im Regelfall bereits eine Kombinationstherapie darstellt. Bisher haben aber nur wenige Studien untersucht, ob eine **Kombination von Stimmungstabilisierern** wirkungsvoller als die jeweilige Monotherapie ist. Gemäß kleineren Studien scheint dies so für die Kombination von Lithium mit Carbamazepin (Denicoff et al. 1997) und Lithium mit Valproat (Solomon et al. 1997) zu sein. In einer größeren, kontrollierten Studie konnte Ähnliches auch für Lithium oder Valproat in Kombination mit Olanzapin gezeigt werden (Tohen et al. 2004). Es ist jedoch zu bedenken, dass mit der Anzahl der Medikamente im Regelfall die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu- und die Compliance abnimmt. Ob sich die Strategie der Kombination von Lithium und Valproat auch im klinischen Alltag bewährt, versucht gegenwärtig eine große, randomisierte Untersuchung (BALANCE-Studie) in Großbritannien zu beantworten (Geddes et al. 2002).

28.4.2 Indikationen nach Stadien und Symptomatik der Erkrankung

Manische Episode

Sowohl für Lithium, Valproat, Carbamazepin als auch für einige atypische Antipsychotika wurde in mehreren Studien der Nachweis antimanischer Wirksamkeit geführt. Somit stellen Stimmungsstabilisierer Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Manie dar. Ein Vorteil ist dabei die Möglichkeit zum Einsatz derselben Substanz für den weiteren langfristigen Behandlungsverlauf.

Dies ist auch ein Hauptargument für den Einsatz von **Lithium** zur Behandlung der akuten Manie, während ansonsten einige Nachteile für die Akutbehandlung bestehen: Im Regelfall dauert es über eine Woche bis zum Wirkeintritt von Lithium, und die Wirksamkeit ist bei schwersten, insbesondere psychotischen Manien nur begrenzt (Johnstone et al. 1988). So wird zumindest bei schwersten Manien Lithium zu Beginn der Behandlung nicht als Monotherapie, sondern als bereits **initial eingesetztes Kombinationsmedikament** mit einem stärker wirksamen antimanischen Medikament zum Einsatz kommen; dies unter der Voraussetzung, dass auch die Indikation für den langfristigen Lithiumeinsatz zur Phasenprophylaxe besteht. Eine Lithium-Loading-Therapie, wie von Thau et al. (1991) und Keck et al. (2001) beschrieben, ist in ihrer Durchführung mit der Notwendigkeit engmaschiger Spiegelkontrollen relativ kompliziert und nicht frei von Risiken. Aus diesem Grund ist sie zumindest für den klinischen Routineeinsatz nicht zu empfehlen.

Deutlich unkomplizierter ist hingegen der Einsatz von **Valproat.** Aufgrund der großen therapeutischen Breite kann Valproat bereits initial in hohen Dosen verabreicht werden, üblicherweise wird eine so genannte **Loading-Therapie** mit 20 mg/kg Körpergewicht eingesetzt (Hirschfeld et al. 2003). Darunter werden nicht nur schnell therapeutische Spiegel von über 50 mg/l erreicht, sondern auch ein schnellerer antimanischer Wirkeintritt. Eine optimale Wirksamkeit scheint Valproat bei Spiegeln um 100 mg/l zu erreichen (Allen et al. 2006). Sollte die antimanische Wirksamkeit von Valproat auch in hohen Dosen nicht ausreichen, so ist es, ähnlich wie Lithium, mit den meisten anderen Medikamenten, die in der Maniebehandlung zum Einsatz kommen, relativ unkompliziert kombinierbar.

Carbamazepin ist ebenfalls antimanisch wirksam (Weisler et al. 2004, 2005), wird aber in den letzten Jahren aufgrund von Alternativen wie Valproat und den atypischen Antipsychotika **zunehmend weniger eingesetzt**. Dies liegt einerseits an den stärker ausgeprägten Nebenwirkungen bei einer schnellen Aufdosierung von Carbamazepin (Übelkeit, Erbrechen, Doppelbilder, Kopfschmerzen), andererseits aber auch an den potenziellen Interaktionen, falls weitere Medikamente zur Maniebehandlung notwendig werden. So senkt Carbamazepin z. B. den Haloperidolspiegel drastisch ab (Hesslinger et al. 1999). Zum Erreichen schneller Wirkspiegel wird in der Maniebehandlung Carbamazepin zur Aufsättigung gerne als Suspension eingesetzt (Dose u. Emrich 1995). Durch die raschere Resorption wird dabei schneller ein Wirkspiegel und entsprechend ein früherer antimanischer Wirkeintritt erreicht.

In den nächsten Jahren werden sich vermutlich **atypische Antipsychotika** mehr und mehr als wichtiger Standard der Maniebehandlung durchsetzen. In großen Vergleichsstudien sowohl gegen Plazebo als auch gegen andere Standards wie Valproat und Haloperidol konnte zuerst die antimanische Wirksamkeit von **Olanzapin** nachgewiesen werden (Tohen et al. 2002a, 2003a, 1999, 2000). Bei Olanzapin, wie auch bei den anderen Antipsychotika, ist eine schnelle Aufdosierung in der Manie meist problemlos möglich. Atypische Antipsychotika scheinen über einen relativ schnellen Wirkeintritt zu verfügen. Auch Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon und Aripiprazol unterschieden sich in neueren Untersuchungen spätestens nach einer Woche statistisch signifikant von der Plazebobehandlung (Brambilla et al. 2003).

Die Auswahl des jeweiligen atypischen Antipsychotikums richtet sich primär nach individuellen Vorerfahrungen, aber auch nach dem Nebenwirkungsspektrum.

Ist beispielsweise eine deutliche Sedierung erwünscht, so wird man eher auf Olanzapin oder Quetiapin zurückgreifen. Darüber hinaus weist jedes atypische Antipsychotikum für sich spezifische Kontraindikationen und Nebenwirkungen auf, die den Einsatz limitieren können (Seemüller et al. 2005; zur weiteren Ausführung dessen ► Kap. 29).

Neben den genannten Stimmungsstabilisierern kommen in der Manie als kurzfristige Interventionsmedikamente **konventionelle Antipsychotika** – insbesondere bei ausgeprägten psychotischen Symptomen – sowie Benzodiazepine und niederpotente Antipsychotika zur Sedierung zum Einsatz.

Auf eine weiter gehende Darstellung dieser Interventionsmedikamente wird verzichtet, da sie in ihrem individuellen Profil in ► Kap. 29 zu Antipsychotika bzw. ► Kap. 30 zu Anxiolytika und Hypnotika besprochen werden.

Gemischte Episode

Während es bis heute keine eindeutige und allgemein angewandte **Definition** der gemischten Episode gibt (► Kap. 41), so herrscht doch Einvernehmen darüber, dass gemischte Episoden im Regelfall schwerer und anders zu behandeln sind als rein euphorische Manien. Bereits das Hinzutreten eines depressionstypischen Symptoms führt beispielsweise zu einer tendenziell schlechteren Wirksamkeit von Lithium (Swann et al. 1997). Dies scheint bei Valproat nicht gegeben zu sein (Bowden 1995). Aus diesem Grund wird **Valproat** bei gemischten Episoden in den meisten Therapierichtlinien als **Mittel der ersten Wahl** favorisiert. Als erste Alternative kristallisieren sich zunehmend die atypischen Antipsychotika heraus. Bei den kontrollierten Studien zu atypischen Antipsychotika wurden insbesondere bei den Olanzapin-Studien bewusst nicht nur Patienten mit klassischer Manie eingeschlossen. Olanzapin zeigte dabei gleiche Wirksamkeit, unabhängig davon, ob eine euphorische Manie, ein Mischzustand, eine psychotische Manie oder eine Manie im Rahmen eines Rapid Cycling vorlag (Baker et al. 2003). Inwieweit diese Erkenntnisse auf andere atypische Antipsychotika unmittelbar zu übertragen sind, bleibt allerdings noch abzuwarten. Auf konventionelle Antipsychotika sollte nicht nur wegen der bekannten Nebenwirkungen möglichst verzichtet werden; in einer direkten Vergleichsstudie gegen Olanzapin war Haloperidol bezüglich der Wirksamkeit auf depressive Symptome signifikant unterlegen (Tohen et al. 2003a).

Auch für **Carbamazepin** wird in der Literatur eine gegenüber Lithium tendenziell bessere Wirksamkeit bei Mischzuständen propagiert. Der Nachweis in Form kontrollierter prospektiver Studien steht dafür allerdings aus. Zudem erweisen sich gerade Mischzustände häufiger als therapierefraktär (Kupfer et al. 2000) und benötigen daher häufiger Kombinationstherapien. Die Probleme von Carbamazepin in Kombinationstherapien hinsichtlich der Induktion von Cytochrom P450 wurden bereits ausführlich erörtert.

> **Box**
>
> Bei der Behandlung von Mischzuständen, definiert als das Hinzutreten von mindestens einem depressiven Kernsymptom, erscheint der Einsatz von Valproat oder einem atypischen Antipsychotikum der Behandlung mit Lithium gegenüber erfolgversprechender.

Mit Zunahme der Anzahl depressiver Symptome bis hin zu einem *depressive mixed state*, der sich syndromal am ehesten als eine agitierte Depression beschreiben lässt, stellt sich die Frage des **zusätzlichen Einsatzes eines Antidepressivums**. Wirksamkeit und Risiken einer solchen Therapie sind bisher in kontrollierten Studien nicht untersucht. Bekannt ist aber, dass umgekehrt bipolare Patienten, die im Rahmen einer Depression Symptome wie Agitation und Denkbeschleunigung aufweisen, ein deutlich erhöhtes Switch-Risiko in die Manie unter Antidepressivatherapie haben. Insofern kann die Gabe eines Antidepressivums, auch bei einem deutlich depressiv getönten Mischzustand, die manische Symptomatik »anheizen«.

Dies gilt auch für **SSRI**, zu deren charakteristischen Nebenwirkungen – insbesondere zu Therapiebeginn – bekanntermaßen Schlafstörungen und vermehrte Unruhe zählen können. Daher sollte bei diesen Patienten als Alternative unbedingt zunächst der Einsatz eines zweiten Stimmungsstabilisierers mit gewisser antidepressiver Wirkkomponente, so etwa die Kombination Lithium und Lamotrigin, oder aber die Zugabe eines atypischen Antipsychotikums mit antidepressiven Eigenschaften erwogen werden.

Antidepressive Eigenschaften bei bipolaren Patienten konnte in einer großen plazebokontrollierten Studie **Olanzapin** nachweisen (Tohen et al. 2003c). Allerdings erschien dabei die Effektstärke nicht sonderlich ausgeprägt, weswegen Olanzapin bei schwersten Depressionen sicher keine Alternative zu Antidepressivabehandlung darstellen wird. Offene Untersuchungen weisen auch auf einen antidepressiven Effekt von **Risperidon** hin (Nemeroff et al. 2004). Für **Quetiapin** wurde im Rahmen der Maniestudien eine gleichzeitige günstige Beeinflussung eventuell vorhandener depressiver Symptome beschrieben, und neueste Daten zeigen auch unter plazebokontrollierten Bedingungen antidepressive Eigenschaften von Quetiapin (Cookson et al. 2007).

Bipolare Depressionen

Gemäß den Leitlinien der *American Psychiatric Association* (APA) 2002 (Zarin et al. 2002) stellt **Lamotrigin** eine Behandlung der ersten Wahl bei bipolaren Depressionen

dar. Wie erwähnt (► 28.4.1), konnten in kontrollierten Studien Hinweise für die antidepressive Wirksamkeit dieser Substanz gefunden werden (Calabrese et al. 1999). Aber auch zu **Lithium**, **Valproat** und **Carbamazepin** gibt es kleinere, meist offene Studien, die auf eine geringe antidepressive Wirksamkeit schließen lassen. In jüngster Zeit konnten kontrollierte Studien eine antidepressive Wirksamkeit von **Olanzapin** (Tohen et al. 2003c) und besondere von **Quetiapin** (Cookson et al. 2007) nachweisen. Quetiapin wird daher in der letzten Version der kanadischen Behandlungsrichtlinien bereits als Therapie der ersten Wahl bei bipolarer Depression gelistet (Yatham et al. 2006). Allerdings sind Vergleichsstudien zu Lithium oder einem Antidepressivum noch nicht abgeschlossen, was eine Positionierung der Quetiapintherapie schwer macht.

In den meisten Fällen wird jedoch keine der genannten Substanzen – zumindest bei Patienten mit klinisch relevanten Depressionen – als Monotherapie hinreichend wirksam sein. Während amerikanische Therapieempfehlungen für diesen Fall die Kombination verschiedener Stimmungsstabilisierer favorisieren, ist es in europäischen Ländern wesentlich eher üblich, den **Stimmungsstabilisierer mit einem Antidepressivum zu kombinieren.** Vor- und Nachteile beider Vorgehensweisen sind ausführlich in ► Kap. 27 und 41 dargelegt.

Rapid Cycling

Aufgrund des per definitionem häufigen Phasenwechsels ist bei Rapid Cycling keine scharfe **Grenze zwischen Akuttherapie und Prophylaxe** zu ziehen. Vielmehr handelt es sich um eine Dauertherapie, die zumeist eine Kombination mehrerer Stimmungsstabilisierer beinhaltet sowie die intermittierende Zugabe von Interventionsmedikamenten je nach akuter Affektauslenkung.

Box

Während Lithium und Carbamazepin als Monotherapie das Rapid Cycling wenig zu beeinflussen scheinen (Denicoff et al. 1997; Okuma 1993), profitieren die Patienten eher von einer Therapie mit Valproat, Lamotrigin oder einem atypischen Antipsychotikum.

Die Evidenz für **Valproat** stammt allerdings nur von offenen Studien (Calabrese et al. 1993), eine doppelblinde Vergleichsstudie gegen Lithium konnte allerdings keine signifikante Überlegenheit nachweisen (Calabrese et al. 2005b). **Lamotrigin** hingegen zeigte prophylaktische Wirksamkeit in einer kontrollierten Studie bei Bipolar-II-Rapid-Cycling (Calabrese et al. 2000). Für **Olanzapin** als atypisches Antipsychotikum gibt es zwar bisher keine prospektiven phasenprophylaktischen Untersuchungen, jedoch den Hinweis aus kontrollierten Studien, dass in der akuten Maniebehandlung Patienten mit Rapid Cycling im gleichen Ausmaß von Olanzapin profitieren wie Patienten ohne Rapid Cycling (Vieta et al. 2004). Ähnliches gilt für **Quetiapin** bei Rapid-Cycling-Patienten mit akuter Depression (Vieta et al. 2007). Darüber hinaus wird bei therapierefraktären Rapid-Cycling-Patienten auch der Einsatz von **Calciumantagonisten** diskutiert (Pazzaglia et al. 1993).

Box

Die Therapie eines Rapid-Cycling-Patienten könnte etwa folgendermaßen angegangen werden: Stehen manische Episoden im Vordergrund, so wäre zunächst ein Therapieversuch mit Valproat oder Olanzapin indiziert; beherrschen dagegen depressive Episoden das Krankheitsbild, so wären Lamotrigin oder Quetiapin Medikamente der ersten Wahl.

Akut auftretende, manische Durchbruchepisoden könnten dann wahlweise durch Erhöhung einer Valproatmedikation oder mit zusätzlicher Gabe von Olanzapin behandelt werden, **akut auftretende depressive Episoden** ggf. durch Initialisierung oder Erhöhung einer Lamotriginmedikation bzw. Zugabe von Quetiapin.

Häufig wird jedoch ein Stimmungsstabilisierer nicht ausreichend sein, sodass **Kombinationen** der angegebenen Medikamente notwendig sind. Lamotrigin, Quetiapin und Olanzapin lassen sich dabei relativ problemlos kombinieren, bei der Kombination von Lamotrigin mit Valproat ist hingegen auf die Blutspiegelinteraktionen der beiden Medikamente zu achten und eine entsprechend langsamere Aufdosierung von Lamotrigin zu wählen. Wie in ► Kap. 41 weiter ausgeführt, ist jedoch zumindest in der Kombinationstherapie und bei anders nicht kontrollierbaren manischen Episoden die Lithiumtherapie nicht gänzlich obsolet. In der Verhütung neuer manischer, nicht aber depressiver Episoden eines Rapid Cycling hat Lithium durchaus einen prophylaktischen Effekt (Dunner u. Fieve 1974), sodass z. B. auch hier die Kombinationstherapie von Lithium mit Lamotrigin eine Möglichkeit darstellen könnte.

Rezidivprophylaxe

Weniger aufgrund hoher Qualität kontrollierter Studien als vielmehr aufgrund langjähriger klinischer Erfahrung ist **Lithium** die am besten etablierte Phasenprophylaxe bipolarer Störungen. Die beste Wirksamkeit erzielt Lithium dabei bei **klassischen Bipolar-I-Verläufen.** Atypische Symptome wie beispielsweise Rapid Cycling, gehäufte Mischzustände oder psychotische Manien scheinen hingegen Prädiktoren für ein schlechteres Ansprechen von Lithium und z. B. eine tendenziell bessere Wirksamkeit für **Carbamazepin** (Greil et al. 1998) darzustellen. Bei klassischen Bipolar-I-Verläufen allerdings erscheint Carbamazepin Lithium unterlegen (Hartong et al. 2003).

Die langfristige Therapie mit Carbamazepin wird jedoch zunehmend weniger eingesetzt, da es einerseits durch Autoinduktionen zu einem Abfall der Serumspiegel kommen kann, andererseits die Kombination mit anderen Medikamenten wegen der Enzyminduktion oft schwierig ist. Ein zusätzliches, neueres Argument aus der Grundlagenforschung ist zudem, dass viele Mechanismen der Zellprotektion und neuronalen Regeneration, die von Lithium und Valproat induziert werden und für die langfristige neuronale Integrität von Wichtigkeit sind, bei Carbamazepin nicht gesehen werden (Grunze et al. 2002a).

Die von der Grundlagenforschung her zu vermutende **rezidivprophylaktische** Wirksamkeit von **Valproat** ließ sich allerdings klinisch bisher nur in offenen Studien zeigen. Die bisher einzige große doppelblinde Vergleichsstudie gegen Plazebo und Lithium führte aufgrund methodologischer Mängel zu keinem eindeutigen Ergebnis (▶ Kap. 41). Allerdings lieferte sie eine klinisch wichtige und verwertbare Information, nämlich dass die Patienten, die in einer vorausgegangenen Akutbehandlung auf Valproat bereits angesprochen hatten, auch langfristig davon in einem signifikant besseren Maß profitierten als diejenigen, bei denen eine Randomisierung auf Lithium oder gar eine Nichtbehandlung (Plazebo) erfolgte. Aus diesem Grund sollte man eine Fortführung der Valproatbehandlung zur Phasenprophylaxe bei Patienten, die hierauf akut gute Wirksamkeit gezeigt haben, durchaus erwägen.

Kürzlich konnte **Olanzapin** als atypisches Antipsychotikum ebenfalls **rückfallverhütende** Wirksamkeit in vier Studien demonstrieren, nämlich im Vergleich zu Valproat, Lithium und Plazebo sowie in der Kombinationstherapie mit Valproat oder Lithium. Bei diesen Studien ging zunächst eine Phase der erfolgreichen Akutbehandlung mit Olanzapin voraus, weswegen die arzneimittelrechtliche Zulassung des phasenprophylaktischen Einsatzes von Olanzapin an die erfolgreiche Akutbehandlung gekoppelt ist. Ähnlich wie Lithium war dabei die Wirksamkeit von Olanzapin in der **Verhütung neuer manischer Phasen** deutlich überzeugender als in der Verhütung neuer depressiver Episoden.

Depressive Episoden sind jedoch, wie in ▶ Kap 41 weiter ausgeführt, als das weitaus größere Problem im Krankheitsverlauf bipolarer Störungen zu sehen. Für deren Verhütung scheint **Lamotrigin** eine neue interessante Möglichkeit darzustellen. Vergleichsstudien gegen Plazebo und Lithium zeigten, dass Lamotrigin in vergleichbarem Maß phasenprophylaktisch wirksam ist wie Lithium, allerdings präferenziell besser depressive Episoden verhütete, Lithium hingegen eher manische (Goodwin et al. 2004).

Experimentelle Ansätze

Neben den bereits vorgestellten Medikamenten wurde auch eine Anzahl weiterer Alternativen, z. T. auch in kontrollierten Studien, untersucht. So konnte eine doppelblinde, randomisierte Studie phasenprophylaktische Wirksamkeit von **Phenytoin** (Mishory et al. 2003) nachweisen. Weitere Replikationsstudien hierfür stehen jedoch noch aus. Auch für **Clonazepam** gibt es mehrere Untersuchungen, die phasenprophylaktische Wirksamkeit vermuten lassen (Chouinard 1987; Sachs et al. 1990), wobei die Datenlage aber widersprüchlich ist (Aronson et al. 1989; Winkler et al. 2003). Wachsendes Interesse wird auch verschiedenen, natürlich vorkommenden Substanzen wie beispielsweise dem Spurenelement **Chrom** (Amann et al. 2002) und den **Omega-3-Fettsäuren** (Stoll et al. 1999a) entgegengebracht. Letztere können zusätzliche Komplikationen bipolarer Erkrankungen, wie z. B. die erhöhte Rate kardiovaskulärer Mortalität, möglicherweise ebenfalls günstig beeinflussen.

Alle diese Substanzen befinden sich jedoch noch in einem mehr oder weniger experimentellen Stadium der Erforschung, weswegen sie sicher nicht als Therapiealternativen der ersten Wahl auf absehbare Zeit in Frage kommen.

Andere Indikationen

Für alle erwähnten Stimmungsstabilisierer stellen eigentlich bipolare Störungen die »anderen Indikationen« dar, denn keine der Substanzen wurde primär zur Behandlung dieser Erkrankung entwickelt. Lithiumsalze wurden zunächst zur Behandlung der Akne eingesetzt. Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin haben sich zunächst als Antiepileptika etabliert. Schließlich sind auch die atypischen Antipsychotika zunächst zur Behandlung der Schizophrenie entwickelt und eingeführt worden. Neben

Box

Zum heutigen Zeitpunkt stehen weitaus mehr Möglichkeiten der Phasenprophylaxe zur Verfügung als allein die Lithiumtherapie. Kommt es z. B. trotz gut eingestellter Lithiumtherapie immer wieder zu Durchbruchsepisoden einer Manie, so ist die zusätzliche Kombination mit Olanzapin oder Valproat ein nächster möglicher Schritt. Stellen depressive Episoden das Hauptproblem dar, so ist die primäre Prophylaxe mit Lamotrigin oder die Kombinationstherapie von Lamotrigin mit Lithium zu überlegen. Bei Dominanz atypischer Symptome sollte auch Carbamazepin nicht vergessen werden. Stellen Medikamenteninteraktionen ein Problem dar, so wären Oxcarbazepin oder aber ein Ausweichen auf Valproat weitere Optionen.

ihren ursprünglichen Indikationen haben aber viele Stimmungsstabilisierer Wirksamkeit bei weiteren Erkrankungen, die oft auch als komorbide Störungen bei bipolaren Erkrankungen auftreten (▶ Kap. 41).

Eine häufige Komorbidität mit bipolaren Störungen weisen **Angststörungen** auf; so ist beispielsweise bekannt, dass **Valproat** auch bei Panikstörungen wirksam ist.

Symptome von **Zwangsstörungen** sprechen nicht nur auf Serotoninwiederaufnahmehemmer, sondern oft auch auf **atypische Antipsychotika** wie Clozapin und z. B. auch Risperidon an.

Suchterkrankungen stellen ein großes Problem bei bipolaren Störungen dar, die Komorbidität wird mit bis zu 40% angegeben. **Carbamazepin** und auch **Oxcarbazepin** werden gerne zur Abdämpfung akuter Entzugssymptomatik eingesetzt; umgekehrt gibt es Hinweise, dass die Anti-Craving-Substanz **Acamprosat** zusätzlich stimmungsstabilisierende Eigenschaften aufweisen könnte.

Auch die bei den Stimmungsstabilisierern nicht erwähnten Antiepileptika **Gabapentin** und **Topiramat** können für bipolare Patienten von Interesse sein. Obwohl Gabapentin in kontrollierten Maniestudien keine Wirksamkeit zeigte, besitzt es dennoch gesicherte Wirksamkeit bei Angststörungen (Pande et al. 1999, 2000). Auch für Topiramat konnten kontrollierte Maniestudien keinen Wirknachweis erbringen. Eine häufige Komplikation bei Patienten mit bipolarer Störung ist jedoch die z. T. exzessive **Gewichtszunahme** unter verschiedenen Stimmungsstabilisierern, zumeist unter Lithium oder atypischen Antipsychotika. Zugabe von Topiramat oder auch **Zonisamid**, einem weiteren Antiepileptikum mit potenziell stimmungsstabilisierenden Eigenschaften, kann zu einer deutlichen Gewichtsreduktion führen.

Schließlich werden Gabapentin und Carbamazepin häufig in der Schmerzbehandlung, insbesondere bei **neuropathischen Schmerzen**, eingesetzt. **Valproat** hingegen wird als nachgeordnete Therapie zur Migräneprophylaxe empfohlen (Diener et al. 1997). Schmerzstörungen stellen zwar keine typische Komorbidität bipolarer Störungen dar, können aber genauso bei Patienten mit bipolarer Störung auftreten.

Box

Die bei bipolaren Störungen eingesetzten Stimmungsstabilisierer sind also offensichtlich (un)spezifische, auch bei anderen Erkrankungsbildern wirksame Substanzen. Dies stellt nicht unbedingt einen Nachteil dar, sondern kann im Gegenteil gerade bei den häufigen Komorbiditäten die Auswahl des Stimmungsstabilisierers in dem Sinne beeinflussen, dass »zwei Fliegen mit einer Klappe« geschlagen werden.

28.5 Nebenwirkungen

Die Auswahl eines Stimmungsstabilisierers für die Akuttherapie geschieht im Regelfall bereits unter Berücksichtigung seiner Fortführung in der Phasenprophylaxe. Daher sollten bereits zu diesem Zeitpunkt nicht nur kurzfristige, sondern auch **längerfristige** Nebenwirkungen der verschiedenen Stimmungsstabilisierer bedacht werden, da einige von ihnen – wie z. B. Gewichtszunahme – die langfristige Compliance der Patienten empfindlich stören.

28.5.1 Einzelsubstanzen

Lithium

Aufgrund des langjährigen klinischen Einsatzes von Lithium ist man bei dieser Substanz auch am besten mit dem Nebenwirkungsprofil vertraut. Wenn entsprechende Risikofaktoren vorliegen, sollte Lithium nicht eingesetzt werden bzw. der Einsatz überdacht werden.

Häufigere **dosisabhängige Nebenwirkungen** von Lithium sind feinschlägiger Tremor, vermehrter Durst und Polyurie. Eine manifeste Hypothyreose kann in etwa 10% (bei Frauen bis zu 14%; Johnston u. Eagles 1999) unter Lithiumtherapie auftreten und muss substituiert werden. Aus diesem Grund sollten vor Beginn einer Lithiumtherapie der Schilddrüsenhormonstatus bestimmt sowie der Halsumfang gemessen und in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Unter längerfristiger Lithiumeinnahme stellt zudem die **Gewichtszunahme** bei vielen Patienten ein nicht unerhebliches Problem dar. Insbesondere dann, wenn weitere, eine Gewichtszunahme fördernde Medikamente hinzukommen, wie beispielsweise einige atypische Antipsychotika oder Valproat, kann dies die langfristige Bereitschaft von Patienten zur Phasenprophylaxe in Frage stellen. Eine diätetische Beratung ist daher anzuraten, bevor es zu einer massiven Gewichtszunahme kommt. Weiterhin klagen nicht wenige (bis zu 30%!) der Lithium-Patienten über kognitive Einbußen, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses (Honig et al. 1999). Die auch unter längerfristiger Lithiumtherapie von vielen Patienten berichtete emotionale Abstumpfung wird ebenfalls unter anderen Phasenprophylaktika weniger häufig berichtet und scheint somit eine über den therapeutischen Effekt hinausgehende, die Compliance limitierende Nebenwirkung darzustellen.

Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Lithium sind leider **Intoxikationen**, zumeist akzidentell, nicht selten. Neben vegetativen Begleiterscheinungen wie starkem Schwitzen und Temperaturerhöhung kommt es zu neurologischen Ausfällen, insbesondere einer Kleinhirnsymptomatik. Bei hochtoxischen Lithiumspiegeln (im Regelfall über 3 mmol/l) sind diese Erscheinungen oft

nicht mehr reversibel. Auch bei vermeintlich stabil eingestellten, insbesondere älteren Patienten können diese sich bei verminderter Flüssigkeitszufuhr, stärkerem Schwitzen, aber auch nachlassender Nierenfunktion einstellen. Bei gestörter Nierenfunktion akkumuliert Lithium, und die Gefahr neurotoxischer Nebenwirkungen steigt bei der engen therapeutischen Breite rapide an. Daher ist eine **ungestörte Nierenfunktion** ebenfalls Voraussetzung für eine Lithiumtherapie. Inwieweit Lithium selbst die Nierenfunktion langfristig beeinträchtigen kann, ist gegenwärtig noch nicht sicher entschieden. Hinweise hierzu gibt es aber (Gitlin 1999).

Diese Risiken spielen meist in der akuten Maniebehandlung bei engmaschigen Plasmaspiegelkontrollen keine Rolle, sondern sind eher in der Langzeittherapie zu beobachten.

Für **Kombinationstherapien** mit konventionellen Antipsychotika gibt es Fallberichte von starken, auch beim Absetzen der Medikation irreversiblen neurotoxischen Nebenwirkungen (Normann et al. 1998). In der Kombinationstherapie mit Serotoninwiederaufnahmehemmern wurde vereinzelt ein serotonerges Syndrom beschrieben.

Box

Obligate Kontrolluntersuchungen der Lithiumtherapie sind die regelmäßige Kontrolle des Lithiumspiegels sowie der Nieren- und Schilddrüsenfunktion. Lithiumspiegel sollten während der Therapieeinstellung und Dosisfindung in zumindest wöchentlichen Abständen erfolgen. Ist ein stabiler Lithiumspiegel erreicht, reicht zunächst eine dreimonatige, bei langjähriger, stabiler Prophylaxe auch eine halbjährliche Kontrolle aus. Ebenfalls in halbjährlichen Abständen sollten Schilddrüsen- und Nierenparameter kontrolliert werden.

Valproat

Insbesondere während der Aufdosierung von Valproat kann es zu

- stärkerer Schläfrigkeit,
- Tremor,
- gastrointestinalen Beschwerden,
- passagerem Haarausfall sowie
- reversiblem Blutbildveränderungen, vor allen Dingen einer Thrombopenie,

kommen. Als seltene, aber **gefährliche** Nebenwirkungen sind beschrieben

- Gerinnungsstörungen,
- eine Valproatenzephalopathie sowie
- eine akute hämorrhaghische Pankreatitis.

Es gibt Einzelfälle eines valproatinduzierten **Lupus erythematodes.** Das in der Kinderepileptologie beschriebene, fulminant tödlich verlaufende **Leberversagen** tritt nach heutigem Kenntnisstand im Erwachsenenalter nicht auf. Selbstverständlich muss bei einem Hinweis auf eine dieser schweren Nebenwirkungen die Valproattherapie unverzüglich beendet werden.

Die therapeutische Breite von Valproat ist ansonsten sehr groß, nur in seltenen Fällen treten **Intoxikationen** auf. Diese sind in erster Linie gekennzeichnet durch

- Benommenheit,
- ein delirantes Syndrom sowie
- Kreislaufdepression und
- Hypotonie der Muskulatur.

Bei langfristigem Fortbestehen kann es zu

- Hypernatriämie,
- Hirnödem,
- metabolischer Azidose und letztgültig zum
- Leberversagen

kommen.

Box

Entsprechend diesem Nebenwirkungsprofil sollten vor Beginn einer Valproattherapie oder – wenn dies im akuten manischen Erregungszustand nicht möglich ist – spätestens beim Entschluss zur längerfristigen Therapiefortführung die Leberwerte, die Gerinnungswerte, das Blutbild einschließlich Thrombozyten sowie die Lipase und Amylase kontrolliert werden. Häufiger kommt es in den ersten Wochen einer Valproattherapie zu einer passageren Erhöhung der Leberenzyme; dies sollte engmaschig kontrolliert werden. Bei Nichtwirksamkeit einer Therapie sollte auch der Valproatspiegel kontrolliert werden, der sich oberhalb von 50 mg/l befinden sollte. Bei Laborparametern im Normbereich reichen bei der Valproattherapie Kontrollen zunächst in dreimonatigen, danach in halbjährlichen Abständen aus (Empfehlung der Epilepsie-Liga) (König et al. 1998).

Carbamazepin

Unerwünschte Nebenwirkungen der Carbamazepintherapie treten bei ca. einem Drittel aller behandelten Patienten auf, was jedoch in weniger als 10% der Fälle zu einem Absetzen der Medikation führt. Nebenwirkungen können dabei neurotoxischer, hämatologischer, dermatologischer sowie internistischer Art sein.

Neurotoxische Nebenwirkungen treten in erster Linie zu Beginn der Akuttherapie unter rascher Aufdosierung auf, wie z. B.

- Schwindel,
- Sehstörungen,
- Kopfschmerzen,
- starke Sedierung,
- Übelkeit und
- Ataxie.

Hämatologische Nebenwirkungen, wobei insbesondere die **aplastische Anämie** zu nennen ist, zeigen sich ebenso wie dermatologische, allergisch bedingte Nebenwirkungen meist ebenfalls in den ersten Wochen der Therapie. Bei den schweren dermatologischen Nebenwirkungen sind in erster Linie zu nennen:
- die exfoliative Dermatitis,
- das Stevens-Johnson-Syndrom sowie
- das Lyell-Syndrom.

Box

Bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen ist es wichtig, keine Kombinationstherapie mit anderen, für die Hämatogenese u. U. schädlichen Medikamenten wie z. B. Clozapin durchzuführen. Blutbildkontrollen unter Carbamazepintherapie sollten vor der Behandlung, danach zunächst monatlich und nach halbjährlicher Behandlung zumindest einmal pro Jahr durchgeführt werden.

An **internistischen** Nebenwirkungen sind neben **passageren gastrointestinalen** Beschwerden auch **kardiovaskuläre** Störungen zu nennen, insbesondere bei älteren Patienten, weswegen AV-Blocks II. und III. Grades eine **Kontraindikation** für die Carbamazepintherapie darstellen. Dosisunabhängige, idiosynkratische Reaktionen können in seltensten Fällen zu tödlich verlaufenden Schädigungen von Leber und Pankreas führen. An weiteren Nebenwirkungen kann Carbamazepin einen Abfall von Vitamin-D-Metaboliten und Serum-Calcium, eine Erhöhung des Plasmakortisols sowie ein Absinken peripherer Schilddrüsenhormone bei konstantem oder leicht ansteigendem Thyreotropin (TSH) bedingen. Während eine **Hyponatriämie** unter Carbamazepin seltener und meist nur geringgradig ist, kann es jedoch unter Oxcarbazepin in Einzelfällen zu einem massiven Abfall des Natriums kommen.

Box

Aufgrund der möglichen Hyponatriämie ist bei der **Oxcarbazepintherapie** eine zunächst engmaschige Kontrolle der Serumelektrolyte zu empfehlen. Den **Carbamazepinplasmaspiegel** wird man in erster Linie bei Auftreten von Nebenwirkungen bzw. bei Wirkungslosigkeit der Medikation bestimmen. Für die Behandlung bipolarer Störungen gibt es hier keine etablierten Serumspiegel. Man orientiert sich daher an den in der Epilepsiebehandlung etablierten Serumspiegeln, meist zwischen 4 mg/l und 12 mg/l.

Intoxikationen mit Carbamazepin können z. B. im Rahmen von Suizidversuchen auftreten. Die Symptome betreffen in erster Linie das zentrale Nervensystem mit
- Bewusstseinsstörung bis hin zu Koma,
- Krampfanfällen,
- Hypo- oder Hyperthermie und
- Atemdepression.

Kardial kann eine **Tachykardie** mit möglichen **Reizleitungsstörungen** hinzutreten.

Lamotrigin

In den ersten Jahren nach der Einführung von Lamotrigin wurden bei bis zu 10% der behandelten Patienten **allergische Hautreaktionen** beobachtet. Seitdem jedoch von einem langsamen Eindosierungsschema Gebrauch gemacht wird, ist dieser Anteil deutlich gesunken. Nur noch in seltensten Fällen wird ein akutes, lebensbedrohliches Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom beschrieben, dabei häufiger in Kombination mit anderen Medikamenten, wie z. B. Valproat oder Carbamazepin. Bei bis zu 5% der Patienten kann unter der Aufdosierung noch eine leichte Hautreaktion beobachtet werden, die im Regelfall jedoch nach wenigen Tagen wieder abklingt. Hier sollte im Zweifelsfall ein Dermatologe mit hinzugezogen werden.

In einzelnen Fällen wurde auch unter Lamotrigin über **Leukopenie**, **Thrombopenie** sowie einen **Transaminasenanstieg** berichtet; entsprechend sollten vor und nach Therapiebeginn Blutbild und Leberwerte kontrolliert werden.

Mögliche subjektiv belastende und weniger gefährliche Nebenwirkungen sind
- Kopfschmerzen,
- initiale Müdigkeit,
- Schwindel und
- Asthenie.

Box

Insgesamt wird seitens der Patienten Lamotrigin von allen Stimmungsstabilisierern als die am besten verträgliche Substanz eingestuft.

Konventionelle und atypische Antipsychotika

Auf die Nebenwirkungen der Antipsychotika wird hier nicht näher eingegangen, da dies ausführlich in ► Kap. 29 geschieht.

28.6 Kontraindikationen

Eine umfassende Darstellung der Kontraindikationen der einzelnen Substanzen würde den Umfang dieses Kapitels sprengen. Daher sei nur kursatorisch auf die wichtigsten Gegenanzeigen eingegangen.

Generell ist der Gebrauch jedes Medikaments während Schwangerschaft und Stillzeit sorgfältig abzuwägen.

Ein deutlich erhöhtes **teratogenes Risiko** besteht insbesondere für Valproat, in einem etwas geringeren Ausmaß auch für Carbamazepin und Oxcarbazepin. Nach ersten Daten des britischen Schwangerschaftsregisters erscheint der Gebrauch von Lamotrigin in Tagesdosen bis 200 mg weniger bedenklich, bei höheren Dosierungen und insbesondere in Kombination mit Valproat steigt das Teratogenitätsrisiko, v. a. einer Spina bifida, jedoch massiv an (Morrow et al. 2006). Der Einsatz von Lithium wurde früher insbesondere im ersten Trisemester wegen vereinzelt beschriebener Herzfehler, insbesondere der Epsteinschen Anomalie, als sehr kritisch eingestuft; Studien der jüngeren Zeit zeigen jedoch nur ein geringgradig erhöhtes Risiko von Herzdeformitäten unter Lithiumexposition (Cohen et al. 1994). Beim erwachsenen Patienten kann Lithium, ebenso wie Carbamazepin, in seltenen Fällen – auch im therapeutischen Spiegelbereich – Reizleitungsstörungen des Sinusknotens bewirken (Oudit et al. 2007; Steckler 1994), weswegen in jedem Fall nicht nur bei Antidepressiva und einigen atypischen Antipsychotika, sondern auch beim Gebrauch von Stimmungsstabilisierern eine regelmäßige EKG-Kontrolle erfolgen sollte.

28

Neben teratogenen Effekten ist als weiteres mögliches Risiko einer Valproat-Therapie während der Schwangerschaft eine verzögerte geistige Entwicklung beschrieben (Adab et al. 2004).

Box

Aufgrund des hohen teratogenen Risikos stellt der Einsatz von Valproat und Carbamazepin im ersten Trisemester im Regelfall eine absolute Kontraindikation dar, der Einsatz von Lithium und Lamotrigin erscheint prinzipiell eher möglich, Nutzen und Risiken sind aber auch hier sorgfältig abzuwägen.

Bei den atypischen Antipsychotika liegt gegenwärtig nur für Haloperidol, Clozapin und Olanzapin eine hinreichende Anzahl von Beobachtungen in der Schwangerschaft vor, die auf eine relative Sicherheit schließen lassen. Dennoch sind diese Zahlen sicher zu gering, um von einer Unbedenklichkeit dieser Medikamente zu sprechen; auch hier gilt wiederum eine sorgsame Nutzen-Risiken-Abwägung.

Stillen stellt generell ebenfalls eine relative Kontraindikation dar, zumal das Verhältnis der Medikamentenkonzentrationen Muttermilch:Kindesserum individuell starken Schwankungen unterliegen kann. Als relativ unbedenklich wird zumeist das Stillen unter der Einnahme von Carbamazepin eingestuft.

Das bei Epilepsiepatientinnen beschriebene Auftreten eines Syndroms der polizystischen Ovarien (PCOS) wird auch bei bipolaren Patientinnen unter Valproat-Therapie gehäuft beobachtet, weswegen auch hier eine sorgsame Indikationsstellung bei jungen Patientinnen erfolgen sollte (Rasgon et al. 2005).

Die weiteren absoluten oder relativen Kontraindikationen der als Stimmungsstabilisierer verwendeten Medikamente ergeben sich aus ihrem spezifischen Rezeptorprofil bzw. ihren Abbauwegen. So sind verständlicherweise Antipsychotika, die in einem hohen Maße **Störungen der Extrapyramidalmotorik** durch ausgeprägten D_2-Antagonismus hervorrufen, bei einem vorbestehenden Morbus Parkinson kaum anzuraten. Ähnliches gilt z. B. bei prädiabetischer Stoffwechsellage für atypische Antipsychotika mit einer hohen Potenz, ein **metabolisches Syndrom** zu erzeugen, oder beim Vorliegen von prolaktinabhängigen Tumoren für prolaktinerhöhende Antipsychotika (z. B. Risperidon). Erkrankungen des hämatopoetischen Systems stellen insbesondere für Clozapin, aber auch für Carbamazepin eine Kontraindikation dar. Die zerebrale Erregbarkeit und damit die Anfallsbereitschaft kann durch verschiedene Antidepressiva, aber auch Antipsychotika gesteigert werden; insbesondere hervorzuheben sind dabei Clozapin und Olanzapin. Von den atypischen Antipsychotika als am unbedenklichsten bezüglich EEG-Veränderungen ist hierbei Quetiapin einzustufen (Amann et al. 2003).

Bei **Leberfunktionsstörungen** sind Medikamente, die hepatisch verstoffwechselt werden, zu meiden oder, wenn dies nicht möglich ist, in ihrer Dosis entsprechend anzupassen und sorgfältig hinsichtlich ihrer Spiegel und der Leberfunktion zu überwachen. Unter den Antipsychotika können hier Clozapin und Olanzapin (Ozcanli et al. 2006) als eher kritisch gelten. Insgesamt ist die Inzidenz von Leberkomplikationen während der Einnahme von Antipsychotika jedoch gering (Dumortier et al. 2002). Beim Einsatz der stimmungsstabilisierenden Antiepileptika ist bei einer Lebervorschädigung insbesondere bei der Valproat-Therapie zur Vorsicht zu raten. Das bei Kleinkindern beschriebene akute Leberversagen scheint jedoch im Erwachsenenalter nur in sehr seltenen Fällen aufzutreten (König et al. 2006). Eine etwas häufigere Komplikation einer Valproat-Therapie hingegen kann eine akute Pankreatitis sein (Grunze et al. 2007).

Eingeschränkte **Nierenfunktion** kann insbesondere bei der Lithiumtherapie zum limitierenden Faktor werden. Dabei können bis zu 20% der Patienten mit jahrelanger Lithiumexposition eine verminderte Nierenfunktion entwickeln, ein Nierenversagen tritt jedoch nur selten auf (van Gerven u. Boer 2006). Es wird daher empfohlen, bei einer Serumkreatininkonzentration >200 µmol/l oder einer Kreatinin-Clearance <40 ml/min Lithium gegen einen anderen Stimmungsstabilisierer auszutauschen.

Die hier kursatorisch aufgezählten Kontraindikationen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit; insbesondere bei **Kombinationstherapien** können manche, sonst seltene Nebenwirkungen an klinischer Bedeutung gewinnen, so beispielsweise das Auftreten eines Valproat-

Komas unter der Kombination von Valproat und Barbituraten, oder aber auch eine drastisch erhöhte Teratogenität bei der Kombination von Lamotrigin mit Valproat. Eine sorgfältige Beachtung der Herstellervorschriften, einschließlich eventueller Kontrolluntersuchungen ist daher dringend anzuraten.

Literatur

Adab N, Kini U, Vinten J et al (2004) The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1575–1583

Adli M, Bschor T, Canata B, Döpfmer S, Bauer M (1998) Lithium in der Behandlung der akuten Depression. Fortschr. Neurol Psychiatr 66: 435–441

Ahlfors UG, Baastrup PC, Dencker SJ et al (1981) Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. A comparison with lithium. Acta Psychiatr Scand 64: 226–237

Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL (2006) Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry 163: 272–275

Altshuler LL, Frye MA, Gitlin MJ (2003) Acceleration and augmentation strategies for treating bipolar depression. Biol. Psychiatry 53: 691–700

Altshuler LL, Suppes T, Black DO et al (2006) Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. Am J Psychiatry 163: 313–315

Amann B, Forsthoff A, Matzner N, Dargl S, Grunze H (2002) Chromium as antidepressant and mood stabilizer in refractory cycling patients: a case report. Bipolar Disord 4: 123

Amann BL, Pogarell O, Mergl R et al (2003) EEG abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. Hum Psychopharmacol 18: 641–646

Amann B, Sterr A, Mergl R et al (2005) Zotepine loading in acute and severely manic patients: a pilot study. Bipolar Disord 7: 471–476

American Psychiatric Association (1996) Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Hogrefe, Göttingen

Amsterdam J (1998) Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. J Clin Psychopharmacol 18: 414–417

Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J et al (1998) Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. J Clin Psychopharmacol 18: 435–440

Amsterdam JD, Garcia-Espana F (2000) Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. J Affect Disord 59: 225–229

Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J (2002) Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. J Affect Disord 68: 167–181

Aronson TA, Shukla S, Hirschowitz J (1989) Clonazepam treatment of five lithium-refractory patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 146: 77–80

Baker RW, Tohen M, Fawcett J et al (2003) Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. J Clin Psychopharmacol 23: 132–137

Ballenger JC, Post RM (1978) Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report. Commun Psychopharmacol 2: 159–175

Bauer M, Adli M, Bschor T et al (2003) Clinical applications of levothyroxine in refractory mood disorders. Clin Appr Bipolar Disord 2: 49–56

Bebchuk JM, Arfken CL, Dolan RJ, Murphy J, Hasanat K, Manji HK (2000) A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 57: 95–97

Bowden CL (1995) Predictors of response to divalproex and lithium. J Clin Psychiatry 56(Suppl 3): 25–30

Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al (1994) Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. JAMA 271: 918–924

Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al (2000) A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry 57: 481–489

Bowden CL, Grunze H, Mullen J et al (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 66: 111–121

Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, Meterissian G (1990) Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. J Clin Psychopharmacol 10: 403–408

Brambilla P, Barale F, Soares JC (2001) Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol 4: 421–446

Brambilla P, Barale F, Soares JC (2003) Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder. Psychopharmacology (Berl) 166: 315–332

Brunello N, Tascedda F (2003) Cellular mechanisms and second messengers: relevance to the psychopharmacology of bipolar disorders. Int J Neuropsychopharmacol 6: 181–189

Cabrera J, Albrecht J, Müller-Oerlinghausen B (1987) Kombinierte rezidiv-prophylaktische Behandlung der manisch-depressiven Erkrankung mit Lithium und Carbamazepin oder Oxcarbazepin. Nervenarzt 58: 245–249

Cade JF (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 12: 349–352

Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ (1993) Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. J Clin Psychiatry 13: 280–283

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al (1999) A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. J Clin Psychiatry 60: 79–88

Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL et al (2000) A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. J Clin Psychiatry 61: 841–850

Calabrese JR, Keck PE Jr., Macfadden W et al (2005a) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 162: 1351–1360

Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ et al (2005b) A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry 162: 2152–2161

Chen G, Manji HK (2006) The extracellular signal-regulated kinase pathway: an emerging promising target for mood stabilizers. Curr Opin Psychiatry 19: 313–323

Chen DF, Schneider GE, Martinou JC, Tonegawa S (1997) Bcl-2 promotes regeneration of severed axons in mammalian CNS. Nature 385: 434–439

Chen G, Huang LD, Jiang YM, Manji HK (1999) The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. J Neurochem 72: 1327–1330

Chouinard G (1987) Clonazepam in acute and maintenance treatment of bipolar affective disorder. J Clin Psychiatry 48(Suppl): 29–37

Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR (2006) Haloperidol alone or in combination for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 3: CD004362

Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML (1994) A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. JAMA 271: 146–150

Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF (1989) A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 4: 313–322

Cookson J, Keck PE, Jr., Ketter TA, Macfadden W (2007) Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 22: 93–100

De Marcos FA, Ghizoni E, Kobayashi E, Li LM, Cendes F (2003) Cerebellar volume and long-term use of phenytoin. Seizure 12: 312–315

Dehing J (1968) Studies on the psychotropic action of tegretol. Acta Neurol Belg 68: 895–905

DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM (2002) A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41: 1216–1223

Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM (1997) Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 58: 470–478

Diener HC, Brune K, Gerber WD, Göbel H, Pfaffenrath V (1997) Behandlung der Migraineattacke und Migraineprophylaxe. Dtsch Ärztebl 94: A3092–A3102

Dietrich DE, Kropp S, Emrich HM (2001) Oxcarbazepine in affective and schizoaffective disorders. Pharmacopsychiatry 34: 242–250

Dose M, Emrich HM (1995) Acute mania: practical therapeutic guidelines. CNS Drugs 3: 427–435

Dose M, Emrich HM (2000) Antikonvulsiva in der Psychiatrie. Kohlhammer, Stuttgart

Dubovsky SL, Franks RD (1983) Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and an hypothesis. Biol Psychiatry 18: 781–797

Duman RS, Vaidya VA (1998) Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. J ECT 14: 181–193

Dumortier G, Cabaret W, Stamatiadis L et al (2002) Tolérance hépatique des antipsychotiques atypiques. L' Encéphale 28: 542–551

Dunner DL, Fieve RR (1974) Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. Arch Gen Psychiatry 30: 229–233

Emilien G, Maloteaux JM, Seghers A, Charles G (1996) Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 6: 245–252

Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Möller H-J, Windorfer A (1980) Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. Arch Psychiatr Nervenkr 229: 1–16

Emrich HM, Dose M, von Zerssen D (1985) The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. J Affect Disord 8: 243–250

Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T et al (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nature Med 4: 1313–1317

Esparon J, Kolloori J, Naylor GJ, McHarg AM, Smith AH, Hopwood SE (1986) Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients. Br J Psychiatry 148: 723–255

Frangou S, Lewis M (2002) The Maudsley Bipolar Disorder Project: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of ethyl-EPA as an adjunct treatment of depression in bipolar disorder. Bipolar Disord 4(Suppl 1): 123

Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC (1992) A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry 149: 108–111

Furukawa TA, Streiner DL, Young LT (2002) Antidepressant and benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev: CD001026

Gao K, Gajwani P, Elhaj O, Calabrese JR (2005) Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. J Clin Psychiatry 66: 1376–1385

Geddes J, Goodwin G, Rendell J, Hainsworth J, Van der GE, Young H (2002) New trial should clarify lithium use in bipolar disorder. Br Med J 325: 441

Gitlin M (1999) Lithium and the kidney: an updated review. Drug Saf 20: 231–243

Glitz DA, Manji HK, Moore GJ (2002) Mood disorders: treatment-induced changes in brain neurochemistry and structure. Semin Clin Neuropsychiatry 7: 269–280

Goodwin GM (2003) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 17: 149–173

Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE (1972) Lithium response in unipolar versus bipolar depression. Am. J Psychiatry 129: 44–47

Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D (2003) Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. JAMA 290: 1467–1473

Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR et al (2004) A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 65: 432–441

Greil W, Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N et al (1997a) Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 247: 42–50

Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al (1997b) Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. J Affect Disord 43: 151–161

Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B (1998) Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 18: 455–460

Grunze H (1999) In: Möller H-J (Hrsg) Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, S 321–334

Grunze H (2003) Lithium in the acute treatment of bipolar disorders – a stocktaking. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 253: 115–119

Grunze H (2004) Innovative bipolar pharmacotherapy. In: Akiskal H, Tohen M (eds) Bipolar pharmacotherapy: clinical management. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA

Grunze H, Möller H-J (2002) The place of antidepressants in the acute treatment of bipolar disorder. Clin Appr Bipolar Disord 1: 40–46

Grunze H, Walden J (1997) Reduction of the frequency of occurrence of low magnesium induced field potentials in the hippocampus slice preparation of guinea pigs: a good screening tool for calcium antagonistic effects of anticonvulsant and antipsychotic drugs. Magnet Res 10: 119–126

Grunze H, von Wegerer J, Greene RW, Walden J (1998) Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. Neuropsychobiology 38: 131–138

Grunze H, Schlösser S, Walden J (1999) Neue Perspektiven in der Akutbehandlung bipolarer Depressionen. PTT 6: 53–59

Grunze H, Amann B, Walden J (2002a) In: Trimble MR, Schmitz B (eds) Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Clarius Press, Guildford, pp 117–130

Grunze H, Kasper S, Goodwin G et al (2002b) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. World J Biol Psychiatry 3: 115–124

Grunze H, Rohde A, Marneros A (2004) 29. Biologische Grundlagen. In: Marneros A (Hrsg) Das Neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, S 387–401

Grunze H, Adli M, Bauer M et al (2007) Klinischer Stellenwert der Valproat-Therapie bei bipolaren Störungen. Fortschr Neurol Psychiatr 75: 220–235

Han C, Lee MS, Pae CU, Ko YH, Patkar AA, Jung IK (2007) Usefulness of long-acting injectable risperidone during 12-month maintenance therapy of bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31: 1219–1223

Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA (2003) Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. J Clin Psychiatry 64: 144–151

Hellewell JS (2002) Oxcarbazepine (Trileptal) in the treatment of bipolar disorders: a review of efficacy and tolerability. J Affect Disord 72(Suppl 1): 23–34

Hesslinger B, Normann C, Langosch JM, Klose P, Berger M, Walden J (1999) Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 19: 310–315

Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P (1991) Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. Am J Psychiatry 148: 910–916

Hirschfeld RM, Baker JD, Wozniak P, Tracy K, Sommerville KW (2003) The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 64: 841–846

Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ (1999) Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. Int. Clin Psychopharmacol 14: 167–171

Hummel B, Walden J, Stampfer R et al (2002) Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off-on design. Bipolar Disord 4: 412–417

Jenner P, Pratt JA, Marsden CD (1986) Mechanism of action of clonazepam in myoclonus in relation to effects on GABA and 5-HT. Adv Neurol 43: 629–643

Johnston AM, Eagles JM (1999) Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. Br J Psychiatry 175: 336–339

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DG (1988) The Northwick Park »functional« psychosis study: diagnosis and treatment response. Lancet 2: 119–125

Keck PE, Strakowski SM, Hawkins JM et al (2001) A pilot study of rapid lithium administration in the treatment of acute mania. Bipolar Disord 3: 68–72

Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S et al (2003a) A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. Am J Psychiatry 160: 1651–1658

Keck PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K (2003b) Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry 160: 741–748

Keck PE, Mintz J, McElroy SL et al (2006) Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. Biol Psychiatry 60: 1020–1022

Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M (2005) Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 187: 229–234

Kishimoto A, Kamata K, Sugihara T et al (1988) Treatment of depression with clonazepam. Acta Psychiatr Scand 77: 81–86

König SA, Elger CE, Vasella F et al (1998) Empfehlungen zu Blutuntersuchungen und klinischer Überwachung zur Früherkennung des Valproat-assoziierten Leberversagens. Nervenarzt 69: 835–840

König SA, Buesing D, Longin E et al (2006) Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. Epilepsia 47: 2027–2031

Kuhn R (1957) Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylpräparat (G 22355). Schweiz Med Wochenschr 87: 1135–1140

Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ et al (2000) Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states. Acta Neuropsychiatrica 12: 3–114

Lambert PA, Venaud G (1966) Utilisation de valpromide en thérapeutique psychiatrique. L'encéphale 8: 367–373

Lenox RH, Modell JG, Weiner S (1986) Acute treatment of manic agitation with lorazepam. Psychosomatics 27(Suppl 1): 28–32

Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA et al (2006) Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. Am J Psychiatry 163: 232–239

Lorgé M (1963) Klinische Erfahrung mit einem neuen Antiepilepticum, Tegretol (G 32883), mit besonderer Wirkung auf die epileptische Wesensänderung. Schweiz Med Wochenschr 30: 1042–1047

Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G (2003) Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev: CD004052

Manji HK, Moore GJ, Chen G (2000) Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. Biol Psychiatry 48: 740–754

Manji HK, Quiroz JA, Sporn J et al (2003) Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. Biol Psychiatry 53: 707–742

McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM (1996) A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. J Clin Psychiatry 57: 142–146

McIntyre JS, Mancini DA, McCann S, Stinivasan J, Sagman D, Kennedy SH (2002) Topiramate versus Bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. Bipolar Disord 4: 207–213

McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J (2005) Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 15: 573–585

Meehan K, Zhang F, David S et al (2001) A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. J Clin Psychopharmacol 21: 389–397

Meunier H, Carraz G, Meunier Y, Eymard P, Aimard M (1963) Proprietés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacetique.1er mémoire: proprietés antiepileptiques. Thérapie 18: 435–438

Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y, Belmaker RH (2000) Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. Am J Psychiatry 157: 463–465

Mishory A, Winokur M, Bersudsky Y (2003) Prophylactic effect of phenytoin in bipolar disorder: a controlled study. Bipolar Disord 5: 464–467

Möller HJ, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittmann J (2001) Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? J Affect Disord 67: 141–146

Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K et al (2000) Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? Biol Psychiatry 48: 1–8

Morrow J, Russell A, Guthrie E et al (2006) Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 193–198

Müller AA, Stoll K-D (1984) In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA (eds) Anticonvulsants in affective disorders. Elsevier, Amsterdam, pp 139–147
Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (1997) Die Lithiumtherapie: Nutzen, Risiken, Alternativen. Springer, Berlin Heidelberg New York
Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn F, Giedke H, Walden J (2000) Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. J Clin Psychopharmacol 20: 195–203
Müller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M (2002) Bipolar disorder. Lancet 359: 241–247
Nasr S (2002) Oxcarbazepine for mood disorders. Am J Psychiatry 159: 1793
Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L et al (2001) Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 158: 906–912
Nemeroff CB, Gharabawi GM, Canuso CM (2004) Augmentation with risperidone in chronic resistant depression: a double-blind placebo-controlled maintenance trial. Neuropsychopharmacology 29: 5159
Normann C, Brandt C, Berger M, Walden J (1998) Delirium and persistent dyskinesia induced by a lithium-neuroleptic interaction. Pharmacopsychiatry 31: 201–204
Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, Grunze H, Walden J (2002) Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. J Clin Psychiatry 63: 337–344
O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT, Hanstock CC, Ulrich M, Silverstone PH (2003) Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myoinositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. Eur Neuropsychopharmacol 13: 199–207
Okuma T (1993) Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. Neuropsychobiology 27: 138–145
Okuma T, Kishimoto A, Inoue K, Matsumoto H, Ogura A (1973) Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. Folia Psychiatr Neurol Jpn 27: 283–297
Okuma T, Inanaga K, Otsuki S et al (1981) A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. Psychopharmacology Berl 73: 95–96
Oudit GY, Korley V, Backx PH, Dorian P (2007) Lithium-induced sinus node disease at therapeutic concentrations: linking lithium-induced blockade of sodium channels to impaired pacemaker activity. Can J Cardiol 23: 229–232
Ozcanli T, Erdogan A, Ozdemir S et al (2006) Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: a case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30: 1163–1166
Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW et al (1999) Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 19: 341–348
Pande AC, Pollack MH, Crockatt J et al (2000) Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. J Clin Psychopharmacol 20: 467–471
Pap M, Cooper GM (1998) Role of glycogen synthase kinase-3 in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt cell survival pathway. J Biol Chem 273: 19929–19932
Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, George MS, Marangell LB (1993) Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. Psychiatry Res 49: 257–272
Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr et al (2006a) Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed states in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. J Clin Psychiatry 67: 1747–1753
Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE Jr (2006b) Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry 67: 509–516
Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI (1991) Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 48: 62–68
Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, Ice K, English P (2005) Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. J Clin Psychopharmacol 25: 301–310
Prien RF, Klett CJ, Caffey EM (1973) Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. Arch Gen Psychiatry 29: 420–425
Rainnie DG, Asprodini EK, Shinnick GP (1992) Kindling-induced long-lasting changes in synaptic transmission in the basolateral amygdala. J Neurophysiol 67: 443–454
Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L et al (2005) Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. Bipolar Disord 7: 246–259
Rottach KG, Weiss-Brummer J, Wieland U, Schmauss M (2000) Valproinsäure als Phasenprophylaktikum – Ein Fall von Valproat-Enzephalopathie. Nervenarzt 71: 401–403
Sachs GS, Rosenbaum JF, Jones L (1990) Adjunctive clonazepam for maintenance treatment of bipolar affective disorder. J Clin Psychopharmacol 10: 42–47
Sachs GS, Lafer B, Stoll AL et al (1994) A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. J Clin Psychiatry 55: 391–393
Sachs G, Collins MA, Altshuler L et al (2002a) Divalproex sodium versus placebo for the treatment of bipolar depression. APA 2002 Syllabus & Proceedings Summary
Sachs G, Mullen JA, Devine NA, Sweitzer D (2002b) Quetiapine versus placebo as adjunct to mood stabilizer for the treatment of acute mania. Bipolar Disord 4(Suppl 1): 133
Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL (2002c) Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. Am J Psychiatry 159: 1146–1154
Sachs G, Sanchez R, Marcus R et al (2006) Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. J Psychopharmacol 20: 536–546
Scherk H, Pajonk FG, Leucht S (2007) Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Gen Psychiatry 64: 442–455
Schneck CD (2002) Bipolar disorder in neurologic illness. Curr Treat Options Neurol 4: 477–486
Schön S, Grunze H (2004) Lamotrigin in der Behandlung von Patienten mit Bipolar-I- und Bipolar-II-Störungen. Psychopharmakotherapie 11: 42–49
Seemüller F, Forsthoff A, Dittmann S et al (2005) The safety and tolerability of atypical antipsychotics in bipolar disorder. Expert Opin Drug Saf 4: 849–868
Segal J, Berk M, Brook S (1998) Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. Clin Neuropharmacol 21: 176–180
Small JG, Klapper MH, Milstein V, Marhenke JD, Small IF (1996) Comparison of therapeutic modalities for mania. Psychopharmacol Bull 32: 623–627

Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D (2007) Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. Acta Psychiatr Scand 115: 12–20

Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F (2005) Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. Eur Neuropsychopharmacol 15: 75–84

Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI et al (1997) A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 58: 95–99

Steckler TL (1994) Lithium- and carbamazepine-associated sinus node dysfunction: nine-year experience in a psychiatric hospital. J Clin Psychopharmacol 14: 336–339

Stoll AL, Locke CA, Marangell LB, Severus WE (1999a) Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 60: 329–337

Stoll AL, Severus WE, Freeman MP et al (1999b) Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 56: 407–412

Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ (1999) Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. Am J Psychiatry 156: 1164–1169

Swann AC, Bowden CL, Morris D et al (1997) Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. Arch Gen Psychiatry 54: 37–42

Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD (2000) Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. Am J Psychiatry 156: 1264–1266

Thase ME, Macfadden W, Weisler RH et al (2006) Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol 26: 600–609

Thau K, Meszaros K, Simhandl C (1991) Three cases of severe mania successfully treated with high-dosage lithium-carbonate. Pharmacopsychiatry 24: 85–88

Thome J, Sakai N, Shin K et al (2000) cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. J Neurosci 20: 4030–4036

Tohen M, Sanger TM, McElroy SL et al (1999) Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. Am J Psychiatry 156: 702–709

Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL et al (2000) Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 57: 841–849

Tohen M, Baker RW, Altshuler LL et al (2002a) Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry 159: 1011–1017

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T et al (2002b) Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. Arch Gen Psychiatry 59: 62–69

Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM et al (2003a) A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 60: 1218–1226

Tohen M, Ketter TA, Zarate CA et al (2003b) Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am J Psychiatry 160: 1263–1271

Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al (2003c) Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 60: 1079–1088

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T et al (2004) Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. Br J Psychiatry 184: 337–345

Tohen M, Greil W, Calabrese JR et al (2005) Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry 162: 1281–1290

Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS et al (2006) Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. Am J Psychiatry 163: 247–256

van Calker D, Berger M (2000) Affektive Erkrankungen. Richtlinienentwurf der DGPPN. Steinkopff, Darmstadt

van Calker D, Förstner U, Bohus M et al (1993) Increased sensitivity to agonist stimulation of the Ca^{2+} response in neutrophils of manic-depressive patients: effect of lithium therapy. Neuropsychobiology 27: 180–183

van Gerven HA, Boer WH (2006) Chronische nierfunctiestoornissen bij lithiumgebruik. Ned Tijdschr Geneeskd 150: 1715–1718

Vasudev K, Goswami U, Kohli K (2000) Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. Psychopharmacology Berl 150: 15–23

Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM et al (2002) A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. J Clin Psychiatry 63: 508–512

Vieta E, Calabrese JR, Hennen J et al (2004) Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. J Clin Psychiatry 65: 1420–1428

Vieta E, Calabrese J, Goikolea J, Raines S, Macfadden W (2007) Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord 9: 413–425

Watkins SE, Callender K, Thomas DR, Tidmarsh SF, Shaw DM (1987) The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. Br J Psychiatry 150: 180–182

Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA (2004) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. J Clin Psychiatry 65: 478–484

Weisler RH, Keck PE Jr., Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH (2005) Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 66: 323–330

Weiss SR, Post RM (1998) Kindling: separate vs. shared mechanisms in affective disorders and epilepsy. Neuropsychobiology 38: 167–180

Wildgrube C (1990) Case studies on prophylactic long-term effects of oxcarbazepine in recurrent affective disorders. Int Clin Psychopharmacol 5(Suppl 1): 89–94

Winkler D, Willeit M, Wolf R et al (2003) Clonazepam in the long-term treatment of patients with unipolar depression, bipolar and schizoaffective disorder. Eur Neuropsychopharmacol 13: 129–134

Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA (2001) Divalproex therapy in medication-naive and mood-stabilizer-naive bipolar II depression. J Affect Disord 67: 207–212

Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A (2003) Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. Br J Psychiatry 182: 141–147

Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C et al (2006) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disord 8: 721–739

Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J (2003) Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. J Affect Disord 73: 223–228

Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I (2000) Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. Am J Psychiatry 157: 124–126

Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW (2002) A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 63: 1148–1155

Zarate CA, Tohen M (2004) Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry 161: 169–171

Zarin D, Pincus HA, McIntyre JS (2002) APA Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *http://www.psych.org/clin_res/pg_bipolar.cfm*

29 Antipsychotika

Gerhard Gründer

29.1 Überblick

29.1.1 Geschichte

Die Entwicklung der Antipsychotika in den 50-er Jahren des letzten Jahrhunderts hat die psychiatrische Therapie revolutioniert. Sie bildete die Grundlage für die Entlassung zahlreicher Patienten mit chronischen Psychosen aus psychiatrischen Großkrankenhäusern in die gemeindenahe psychiatrische Versorgung (»Deinstitutionalisierung«). In den USA führte dieser Prozess über einen Zeitraum von ca. 30 Jahren zu einer 80%igen Reduktion der Zahl der Patienten, die in psychiatrischen Groß- und Landeskrankenhäusern untergebracht waren, von 559.000 im Jahr 1955 über 338.000 im Jahr 1970 bis zu 107.000 im Jahr 1988.

Ausgehend von der schon Ende des 19. Jahrhunderts gemachten Beobachtung, dass Anilinfarbstoffe wie Methylenblau sedierende und möglicherweise antipsychotische Wirkungen haben, kam es nach 1930 zur Entwicklung von **Promethazin** (▶ Kap. 1 zur detaillierten Darstellung des Entwicklungsweges). Dessen antihistaminische und anthelminthische Eigenschaften charakterisierten die Gruppe der Phenothiazine, aus der um 1950 **Chlorpromazin** als erstes »klassisches« Antipsychotikum hervorging. Ihre Beobachtung, dass schizophrene und manische Psychosen durch eine Behandlung mit Chlorpromazin sehr nachhaltig zu beeinflussen waren, teilten Delay und Deniker 1952 mit. Etwa um die gleiche Zeit (1954) wurden von Kline in den USA die antipsychotischen Wirkungen von Reserpin, dem wichtigsten *Rauwolfia*-Alkaloid, beschrieben. Wegen dessen relativ schwacher antipsychotischer Wirkung und schlechter Verträglichkeit erlangte die Substanz in der Psychiatrie jedoch keine wesentliche Bedeutung. Trotz der Entdeckung der Butyrophenone mit ihrem Hauptvertreter Haloperidol 1958 waren **trizyklische Antipsychotika** über viele Jahre die wichtigsten Substanzen zur Behandlung schizophrener Störungen und Manien. Die trizyklische Grundstruktur blieb die strukturchemische Grundlage selbst vieler neu entwickelter Antipsychotika (▶ 29.2.1).

Schon bald nach dem breiten klinischen Einsatz von Chlorpromazin wurden bei den damit behandelten Patienten in großer Häufigkeit Parkinson-Syndrome beobachtet. Diese und die ebenso oft beobachteten akuten dystonen Reaktionen und Akathisien fasste man als **extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen** (EPS oder im deutschen Sprachgebrauch auch EPMS, extrapyramidalmotorische Symptome) zusammen, da sie die unwillkürliche Motorik betrafen. Der erste Bericht über persistierende orofaziale Bewegungsstörungen, die später als tardive Dyskinesien bezeichnet wurden, kam schon 1959 aus Frankreich. 1961 wurde die Prävalenz von antipsychotikainduzierten EPS auf ca. 40% geschätzt. Diese Beobachtungen führten zu der Hypothese, dass antipsychotische und extrapyramidalmotorische (Neben-)Wirkungen funktionell miteinander verknüpft seien. Haase (1961) ging so weit, das Auftreten von EPS zur Bedingung für die antipsychotische Wirksamkeit eines Antipsychotikums zu machen (»neuroleptische Schwelle«). »**Neuroleptische Potenz**« einer Substanz war nach diesem Konzept korreliert mit der Ausprägung der darunter zu beobachtenden extrapyramidalmotorischen Effekte (Haase 1961). Dies führte zunächst auch dazu, dass sich die Forschung vielfach auf Substanzen konzentrierte, die sich schon im Tierexperiment durch extrapyramidalmotorische Wirkungen (Katalepsie, ▶ 29.2.3) auszeichneten.

Mit der Entwicklung von **Clozapin** wurde das Konzept jedoch zweifelhaft. Stille und Hippius (1971) konnten aufgrund pharmakologischer und klinischer Daten zeigen, dass diese Substanz der ursprünglichen Konzeption von »Neuroleptikum« nicht folgte. Zunächst herrschte große Skepsis, ob die 1959 bei Wander in der Schweiz synthetisierte Substanz überhaupt eine antipsychotische Wirkung habe. Clozapin induzierte im Tierversuch keine Katalepsie, eine Eigenschaft, die von Paul Janssen als »**atypisch**« bezeichnet wurde. Der Substanz wurde auch deshalb kein großes Interesse entgegengebracht, weil die ersten klinischen Studien, die zeigten, dass EPS (mit der seltenen Ausnahme einer Akathisie) selbst bei hohen Dosierungen nicht auftreten, ausschließlich in deutscher Sprache publiziert worden waren (Hippius 1999). Acht Todesfälle in Finnland infolge einer Agranulozytose bei mit Clozapin behandelten Patienten führten dazu, dass die Substanz in den Ländern, in denen sie bereits zugelassen war, vom Markt genommen wurde. In anderen Ländern wurden klinische Studien gestoppt. Psychotische Rezidive zahlreicher, auf Clozapin stabil eingestellter Patienten, die nun auf andere Substanzen umgestellt werden mussten, hatten zur Folge, dass insbesondere deutsche Psychiater die Verschreibung von Clozapin unter Wahrung besonderer Sicherheitsmaßnahmen (Blutbildkontrollen) in einigen Ländern durchsetzen konnten. Jedoch erst mit der Studie von Kane und Mitarbeitern (1988), die zur Zulassung von Clozapin in den USA 1990 führte, wurde Clozapin zum Prototypen einer neuen Klasse von »atypischen« Antipsychotika. Inzwischen war auch durch präklinische und tierexperimentelle Studien belegt worden, dass die Verhaltens- und motorischen Effekte von Antipsychotika in unterschiedlichen Hirnarealen vermittelt werden, was endgültig zur Aufgabe der Konzeption führte, antipsychotische Eigenschaften müssten zwingend extrapyramidalmotorische Wirkungen zur Folge haben.

Mit der Etablierung von Clozapin als erstem Vertreter einer Klasse von neuen, sich hinsichtlich der motorischen Wirkungen »atypisch« verhaltender Antipsychotika begann die Suche nach ähnlichen Substanzen, die nicht das Risiko der Agranulozytose bargen. Daraus wurden einerseits dem Clozapin strukturchemisch ähnliche Substanzen wie Olanzapin, Quetiapin und Zotepin entwickelt,

andererseits aber auch Substanzen ohne den klassischen Trizyklus wie Risperidon. Letztere sind jedoch dem Clozapin hinsichtlich bestimmter pharmakologischer Charakteristika, die man für die besonderen Eigenschaften der Substanz für besonders bedeutsam hielt bzw. hält (▶ 29.2.2), nachempfunden. Alle diese Substanzen wurden als »atypische Antipsychotika« zusammengefasst.

29.1.2 Begriffsbestimmung

Mit der Entdeckung der antipsychotischen Eigenschaften einer neuen Gruppe von Pharmaka suchte man eine Gruppenbezeichnung, die die gemeinsamen Eigenschaften dieser Substanzen möglichst umfassend beschrieb. Vorgeschlagen wurden zunächst z. B. die Begriffe Neurolytikum, Neuroplegikum, Psycholeptikum und auch **Neuroleptikum**. Letztere Bezeichnung setzte sich schließlich durch. Das Wort Neuroleptikum ist aus dem Griechischen abgeleitet. Es setzt sich zusammen aus *neuron* (Nerv) und *leptein* (ergreifen, im Zaum halten). Damit kann Neuroleptikum mit »Nervendämpfungsmittel« übersetzt werden. Mit dieser Begrifflichkeit wurden die psychomotorisch dämpfenden, emotional distanzierenden und sedierenden Eigenschaften dieser Substanzen in den Vordergrund gerückt. Auch der im Amerikanischen zunächst bevorzugte Begriff des *major tranquilizer*, der die Antipsychotika neben die *minor tranquilizers* (Gruppenbezeichnung für die heterogene Gruppe der Beruhigungsmittel) stellte, betonte diese Eigenschaften. Bereits mit der Beobachtung, dass antipsychotische Wirkung und (psycho)motorische Dämpfung nicht zwingend miteinander verknüpft sind, wurde der Begriff fragwürdig. Mit der Entwicklung von modernen Antipsychotika, die (nahezu) keine motorischen Nebenwirkungen entfalten und auch nicht sedieren, hat der Begriff des Neuroleptikums endgültig seinen Sinn verloren. Mit dieser Bezeichnung wurden Eigenschaften charakterisiert, die heute als unerwünschte Wirkungen betrachtet werden. Selbst die in der Akutsituation oftmals angestrebte Sedierung des akut erregten Patienten kann in der Regel ebenso gut oder besser durch ein Benzodiazepin erreicht werden. Sucht man daher eine Bezeichnung für eine Gruppe von Medikamenten, die gegen psychotische Symptome wirkt, so ist diese besser durch den Begriff **Antipsychotikum** charakterisiert. Der Begriff Neuroleptikum sollte hingegen verlassen werden.

Wie in ▶ 29.1.1 ausgeführt, bezeichnete man Clozapin als »atypisch«, weil bei dieser Substanz die antipsychotische Wirkung nicht an die extrapyramidalmotorische Wirkung geknüpft war. Ein **atypisches Antipsychotikum** in diesem klassischen Sinne ist demzufolge ein Antipsychotikum, das keine EPS hervorruft. Folgt man dieser Definition konsequent, so verlieren einige der neueren, in der Gruppe der »Atypika« subsumierten Antipsychotika bei höheren Dosierungen ihre »atypischen« Eigenschaften (▶ 29.2.2 zur Diskussion der Pharmakologie von »Atypie«).

Zudem hat der Begriff des atypischen Antipsychotikums im letzten Jahrzehnt eine erhebliche Erweiterung und Aufweichung erfahren. Dazu führten wiederum klinische Beobachtungen bei mit Clozapin behandelten Patienten. Spätestens mit der Studie von Kane und Mitarbeitern wurde deutlich, dass Clozapin nicht nur praktisch keine EPS hervorruft, sondern auch eine Reihe von weiteren klinischen Charakteristika aufweist, die die Substanz von den bis dahin verfügbaren, »konventionellen« Antipsychotika abhebt (Kane et al. 1988).

Die nachstehende ◘ Übersicht gibt die klinischen Eigenschaften wieder, die von einem atypischen Antipsychotikum nach diesem erweiterten Konzept gefordert werden (nach Gründer et al. 2001). Hiernach ist die Abwesenheit von EPS unter der Behandlung nur noch eines von mehreren Kriterien, die für das Prädikat »atypisch« erfüllt sein sollen. Damit wurden im Konzept des atypischen Antipsychotikums klinische Charakteristika zusammengefasst, die nach dem heutigen Kenntnisstand keine gemeinsame pharmakologische Basis haben. Clozapin repräsentiert eine Substanz mit einer derart komplexen Pharmakologie, dass es wahrscheinlich jeweils ganz unterschiedliche Aspekte sind, die für jeweils andere klinische Charakteristika verantwortlich sind (▶ 29.2.2). Für keine einzige andere Substanz konnte der Nachweis erbracht werden, dass sie alle genannten Kriterien erfüllt. Zudem besteht erhebliche Uneinigkeit über den Stellenwert, der jedem einzelnen dieser Kriterien bei der Konzeption »atypisches Antipsychotikum« zukommt.

Eigenschaften »atypischer« Antipsychotika nach einem erweiterten Konzept von »Atypie«

- Verminderung von »Positiv«-Symptomen
- Verminderung von »Negativ«-Symptomen
- Verminderung kognitiver Defizite
- Effektivität bei Therapieresistenz
- Wenige oder keine extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen
- Wenige oder keine Spätdyskinesien
- Wenig oder keine Erhöhung von Prolaktin

Neben der Abwesenheit von EPS wird dabei von vielen Autoren der geringen oder fehlenden Erhöhung der **Prolaktin-Plasmakonzentration** eine besondere Bedeutung beigemessen. Dabei wird speziell von amerikanischen Autoren außer Acht gelassen, dass Amisulprid, das mit gleichem Recht (oder Unrecht) wie viele der neueren Antipsychotika für sich in Anspruch nehmen kann, »atypische« Eigenschaften zu haben, zu einer besonders aus-

geprägten Erhöhung der Prolaktin-Plasmakonzentration führt (Gründer et al. 1999). Auch Risperidon ist, wenn man die fehlende Erhöhung der Prolaktin-Plasmakonzentration zur notwendigen Bedingung für die »Atypie« eines Neuroleptikums macht, nicht »atypisch«, da auch diese Substanz zu einer besonders ausgeprägten Prolaktinerhöhung führt.

Letztendlich hat die Aufweichung des Konzepts »atypisches Antipsychotikum« zu dessen Sinnentleerung geführt. Danach gibt es bis heute neben Clozapin kein anderes »atypisches« Antipsychotikum. Zudem erlaubt eine derartige Konzeption, dass je nach gewünschtem Zweck das eine oder andere Kriterium für »Atypie« in den Vordergrund gerückt wird. Zuletzt behindert es auch eine an neurobiologischen Erkenntnissen orientierte, rationale Arzneimittelforschung. Eine solche muss bemüht sein, distinkte pharmakologische Eigenschaften einer Substanz als Grundlage für deren klinische Charakteristika zu identifizieren.

Es ist daher ratsam, auch den Begriff des atypischen Antipsychotikums zu verlassen. Allenfalls sollte er noch in seinem klassischen Sinn gebraucht werden, wobei hier der historische Hintergrund im Auge behalten werden sollte. Ein Pharmakon, das in einem modernen Sinn den Namen Antipsychotikum trägt, sollte alleine an dieser Eigenschaft gemessen werden. Auswirkungen auf extrapyramidalmotorische oder andere Systeme sollten semantisch keinerlei Rolle spielen. Eine solche Substanz ist dann gerade nicht »atypisch«. Der sich zunehmend verbreitende Begriff des **»Antipsychotikums der zweiten Generation«** (oder **SGA**, *second generation antipsychotic*) ist vorteilhaft, weil er weniger mit unklaren Bedeutungen belastet ist. Allerdings fasst auch er eine pharmakologisch sehr heterogene Gruppe von Substanzen zusammen, die man künftig wahrscheinlich besser nach neurobiologischen Wirkprinzipien einteilt. Dennoch soll aus Gründen der begrifflichen Einheitlichkeit in diesem Buch der Begriff des atypischen Antipsychotikums zunächst noch beibehalten werden.

29.1.3 Einteilung

Neben der groben – und fragwürdigen – Einteilung in »konventionelle« und »atypische« Antipsychotika ist die Einteilung dieser Gruppe von Substanzen **nach ihrer Struktur** immer noch weithin akzeptiert. Sie ist schon deshalb sinnvoll, weil sich aus der Struktur auch verschiedene Wirkungen bzw. gerade auch Nebenwirkungen ableiten lassen. Dies ist in ► 29.2.1 detailliert dargestellt. Die konventionellen trizyklischen Antipsychotika haben eine Phenothiazin-Struktur. Sie werden entsprechend ihren Seitenketten weiter unterteilt. Gleiches gilt für die ebenfalls trizyklischen Thioxanthene. Zu den trizyklischen Antipsychotika gehören auch Clozapin und die davon abgeleiteten atypischen Antipsychotika Olanzapin, Quetiapin und Zotepin. Zu den Antipsychotika, die keine trizyklische Struktur mehr aufweisen, zählen die Butyrophenone mit ihrem klassischen Vertreter Haloperidol, die Diphenylbutylpiperidine, die substituierten Benzamide sowie verschiedene neuere, heterozyklische Substanzen wie Aripiprazol, Risperidon und Ziprasidon, die sich keiner der klassischen Substanzgruppen zuordnen lassen, im Einzelfall zu diesen jedoch noch strukturelle Ähnlichkeiten aufweisen.

Einteilungen der Antipsychotika **nach neurobiologischen Wirkprinzipien** erscheinen sehr sinnvoll, sind aber bisher in keiner Weise etabliert. Wie in ► 29.1.2 dargestellt, basiert das Konzept des atypischen Antipsychotikums auf der Vorstellung, dass ein definiertes Wirkprinzip (»Atypie«) einer Summe von klinischen Wirkkomponenten (z. B. Wirkung gegen Positiv- **und** Negativsymptome, kognitive Störungen, Fehlen von EPS etc.) zugrunde liegt. Die Neurobiologie schizophrener Störungen ist jedoch so komplex, dass die Basis von Symptomclustern in verschiedenartigen molekularen Dysfunktionen zu suchen sein wird, die wiederum durch unterschiedliche Pharmaka angesprochen werden müssen. Die Pharmakotherapie schizophrener Störungen wird daher in Zukunft eine »rationale Polypharmazie« darstellen. Deren Grundlage muss ein profundes Verständnis der Zusammenhänge zwischen neurobiologisch-pharmakologischen Mechanismen und klinischen Wirkungen darstellen.

Der Versuch, Antipsychotika **gemäß ihrer »antipsychotischen Potenz«** in hoch-, mittel- und niedrigpotente Substanzen einzuteilen, stellt einen ersten groben, obschon unzureichenden Versuch in diese Richtung dar. Diese Einteilung ist an der Affinität der Antipsychotika zu D_2-artigen Dopaminrezeptoren orientiert. Sie legt nahe, dass eine schizophrene Störung mit einem niedrigpotenten Antipsychotikum schlechter zu behandeln ist als mit einer hochpotenten Substanz. Dies ist jedoch nicht belegt. Auch Clozapin ist ein – gemessen an seiner niedrigen Affinität zu D_2-artigen Dopaminrezeptoren – niedrigpotentes Antipsychotikum. Seine antipsychotische Wirkung setzt relativ hohe Dosierungen voraus, bei denen erhebliche vegetative Nebenwirkungen auftreten können. Gerade diese Nebenwirkungen, die auf den Antagonismus von muskarinischen, α_1-adrenergen und H_1-histaminischen Rezeptoren zurückzuführen sind, begrenzen oft die Gabe der niedrigpotenten Antipsychotika in Dosierungen, die befriedigende antipsychotische Wirkungen entfalten würden. Daher werden sie eher in Dosierungen gegeben, bei denen die sedierenden Wirkungen im Vordergrund stehen.

Solche und ähnliche Klassifikationen sind im klinischen Sprachgebrauch zwar weithin üblich, sie sollten aber durch modernere, an aktuellen neurowissenschaftlichen Erkenntnissen orientierte Konzeptionen abgelöst werden. Diese sollen in ► 29.2 entwickelt werden.

29.2 Neurobiologische Grundlagen

29.2.1 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen sind am besten für die seit Jahrzehnten verfügbaren **trizyklischen Antipsychotika** charakterisiert. Für die neueren Antipsychotika gilt dies in viel geringerem Maße. Dies liegt v. a. daran, dass die trizyklischen Antipsychotika vielfach in verschiedenen, nur gering modifizierten Varianten verfügbar sind, wodurch aus den Modifikationen Rückschlüsse auf die biologischen Funktionen möglich sind. Beachtenswert ist auch die Strukturverwandschaft mit den trizyklischen Antidepressiva.

Phenothiazine sind durch einen Trizyklus gekennzeichnet, dessen Zentralring aus sechs Atomen besteht (Abb. 29.1). **Thioxanthene** sind durch die Substitution des Stickstoffatoms durch ein Kohlenstoffatom in Position 10 charakterisiert. Dabei ist die Seitenkette R_1 mit diesem Kohlenstoff über eine Doppelbindung verbunden (Abb. 29.2). Die Elektrophilie des Substituenten R_2 erhöht die Affinität zu D_2-artigen Dopaminrezeptoren. So hat z. B. das nicht antipsychotisch wirksame Promazin hier ein Wasserstoffatom, bei dem Antipsychotikum Chlorpromazin bindet ein Chloridion an den Kohlenstoff in Position 2.

Phenothiazine und Thioxanthene können durch die Art des Substituenten R_1 in drei Klassen unterteilt werden (Tab. 29.1):

1. mit aliphatischer Seitenkette,
2. mit Piperidin-Seitenkette,
3. mit Piperazin-Seitenkette.

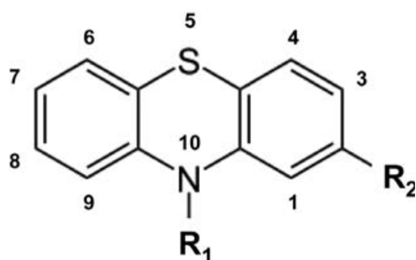


Abb. 29.1. Grundstruktur der Phenothiazine

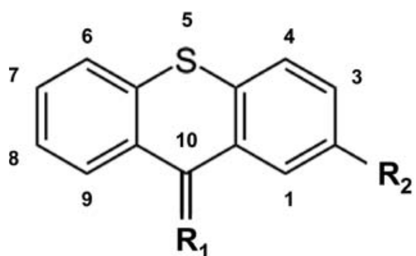


Abb. 29.2. Grundstruktur der Thioxanthene

Der Prototyp unter den **Phenothiazinen mit aliphatischer Seitenkette** ist Chlorpromazin. Substanzen dieser Gruppe haben eine relativ schwache Affinität zu D_2-artigen Dopaminrezeptoren, dafür antagonisieren sie in der Regel mit hoher Affinität muskarinische, α_1-adrenerge und H_1-histaminische Rezeptoren. Ein weiterer typischer Vertreter dieser Gruppe ist Levomepromazin, das klinisch v. a. noch wegen seiner sedierenden Eigenschaften gegeben wird.

Der charakteristische Vertreter aus der Gruppe der Phenothiazine **mit Piperidin-Seitenkette** ist Thioridazin. Substanzen aus dieser Gruppe sollen weniger EPS als jene mit aliphatischer Seitenkette verursachen, möglicherweise wegen der z. T. nochmals gesteigerten antimuskarinischen Wirkungen. Phenothiazine mit Piperidin-Seitenkette sollen besonders stark die kardiale Leitung und Repolarisation beeinträchtigen; so verursacht Thioridazin eine besonders ausgeprägte Verlängerung des QTc-Intervalls.

Phenothiazine **mit Piperazin-Seitenkette** binden mit höherer Affinität an D_2-artige Dopaminrezeptoren und verursachen daher häufiger EPS. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Fluphenazin und Perphenazin. Ihre Affinität zu muskarinischen, α_1-adrenergen und H_1-histaminischen Rezeptoren ist jedoch geringer, weshalb sie weniger vegetative Nebenwirkungen und Sedierung verursachen. Hydroxylgruppen in der Seitenkette eignen sich zur Veresterung mit langkettigen Fettsäuren, wodurch lang wirksame, hochgradig lipophile Depot-Antipsychotika entstehen.

Thioxanthene liegen wegen der Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoff in Position 10 und der Seitenkette als optische Isomere vor (Abb. 29.2). Generell haben die *cis*-Isomere die größere antipsychotische Aktivität. Thioxanthene sind mit aliphatischer und mit Piperazin-Seitenkette verfügbar. Sie sind prinzipiell durch die gleichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen wie die Phenothiazine charakterisiert. Der wichtigste Vertreter mit aliphatischer Seitenkette ist Chlorprothixen. Die Substanz ist durch einen mäßigen Antagonismus von D_2-artigen Dopaminrezeptoren bei ausgeprägter Blockade von α_1-, H_1- und muskarinischen Acetylcholinrezeptoren ausgezeichnet.

Tab. 29.1. Einteilung der trizyklischen Antipsychotika nach ihrer chemischen Struktur

	Aliphatische Seitenkette	Piperidin-Seitenkette	Piperazin-Seitenkette
Phenothiazine	Chlorpromazin, Levomepromazin	Thioridazin	Fluphenazin, Perazin, Perphenazin
Thioxanthene	Chlorprotixen		Flupentixol, Zuclopentixol

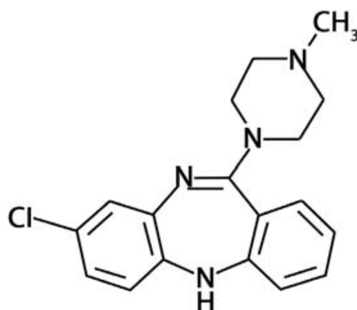
Demgegenüber blockieren Thioxanthene mit Piperazin-Seitenkette D_2-artige Dopaminrezeptoren mit relativ hoher Affinität, vegetative Nebenwirkungen sind seltener. Typische Vertreter sind Flupentixol und Zuclopentixol. Auch diese beiden Substanzen lassen sich verestern und finden daher als Depot-Antipsychotika Verwendung.

Die **Dibenzepine** sind ebenfalls trizyklische Substanzen, allerdings enthält ihr zentraler Ring sieben Atome anstelle von sechs, welche die Phenothiazine und Thioxanthene auszeichnen (◘ Abb. 29.3). Prototyp der Dibenzepine ist das Dibenzodiazepin Clozapin. Von dessen Grundstruktur wurden verschiedene der neueren Antipsychotika abgeleitet, insbesondere das Thienobenzodiazepin Olanzapin, das Dibenzothiazepin Quetiapin und das Dibenzothiepin Zotepin. Diese Substanzen stehen für eine pharmazeutische Entwicklungsrichtung, die sich an der prototypischen Struktur von Clozapin orientiert hat. Sie differieren strukturell teilweise nur durch geringe Modifikationen im Zentralring oder in den Seitenketten. Sie haben eine nur geringe bis mäßige Affinität zu D_2-artigen Dopaminrezeptoren gemeinsam, weisen aber auch die typischen, wenngleich substanzspezifisch unterschiedlich ausgeprägten vegetativen und andere (Sedierung, Gewichtszunahme) Nebenwirkungen auf, die durch den Antagonismus von muskarinischen, α_1-adrenergen und H_1-histaminischen Rezeptoren bedingt sind (▶ 29.5).

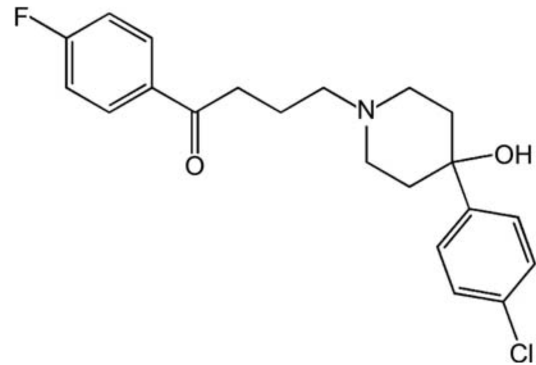
29

Haloperidol vertritt prototypisch die Gruppe der **Butyrophenone** (Phenylbutylpiperidine). Die Substanz wurde ursprünglich aus dem Phenylpiperidin-Analgetikum Meperidin entwickelt. Butyrophenone weisen einen Piperidinring auf, der über eine Propylgruppe mit einem Carbonyl-substituierten *p*-Fluorobenzenring verbunden ist (◘ Abb. 29.4). Die verschiedenen Butyrophenone unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Substituenden am Piperidinring. Die typischen Vertreter Haloperidol oder auch Benperidol weisen eine sehr hohe Affinität zu D_2-artigen Dopaminrezeptoren auf; sie blockieren andere Neurotransmitterrezeptoren kaum.

Diphenylbutylpiperidine stellen Derivate der Butyrophenone dar. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Fluspirilen und Pimozid. Sie weisen eine hohe Affinität und Selektivität für D_2-artige Dopaminrezeptoren auf. Sie zeichnen sich darüber hinaus durch eine besonders langsame Elimination aus dem Körper aus.



◘ **Abb. 29.3.** Struktur von Clozapin als prototypischem Dibenzepin



◘ **Abb. 29.4.** Struktur von Haloperidol als prototypischem Butyrophenon

Die Gruppe der **substituierten Benzamide** wurde in Frankreich entwickelt. Der erste Vertreter war Sulpirid, das D_2-artige Dopaminrezeptoren nur relativ schwach antagonisiert. Es folgten Remoxiprid, das wegen aplastischer Anämien früh nach dem Markteintritt wieder zurückgezogen werden musste, und Amisulprid. Die substituierten Benzamide sind durch eine meist hohe Affinität und außerordentlich hohe Selektivität für D_2- und D_3-Rezeptoren (nicht D_4) ausgezeichnet. Sie unterscheiden sich von allen anderen Antipsychotika durch ihre geringe Lipidlöslichkeit, weshalb sie relativ schlecht die Blut-Hirn-Schranke passieren. Dies bestimmt auch einige ihrer pharmakokinetischen und -dynamischen Besonderheiten (▶ 29.2.2, 29.2.4 und 29.5).

Bei der Suche nach Antipsychotika, die sich klinisch ähnlich günstig verhielten wie Clozapin, ohne aber dessen schlechte Verträglichkeit aufzuweisen, orientierte man sich einerseits an dessen Struktur (s. oben); ein anderer Entwicklungsweg folgte jedoch mehr dessen besonderem pharmakologischen, insbesondere Rezeptorbindungsprofil. Daraus entwickelten sich verschiedene **heterozyklische Substanzen** wie das Benzisoxazol Risperidon, das Benzisothiazolpiperazinylindolon Ziprasidon und das Quinolinonderivat Aripiprazol. Struktur-Wirkungs-Beziehungen sind für diese Substanzen bisher kaum bekannt. Ausgehend vom Rezeptorbindungsprofil von Clozapin, wurden sie v. a. hinsichtlich der Bindung an Serotoninrezeptoren (insbesondere vom Typ 5-HT_2) entwickelt. Die weitere präklinische und insbesondere auch klinische Charakterisierung zeigte jedoch erhebliche Unterschiede zwischen diesen Substanzen, die bedeutsame Aufschlüsse über die Wirkmechanismen von Antipsychotika gaben.

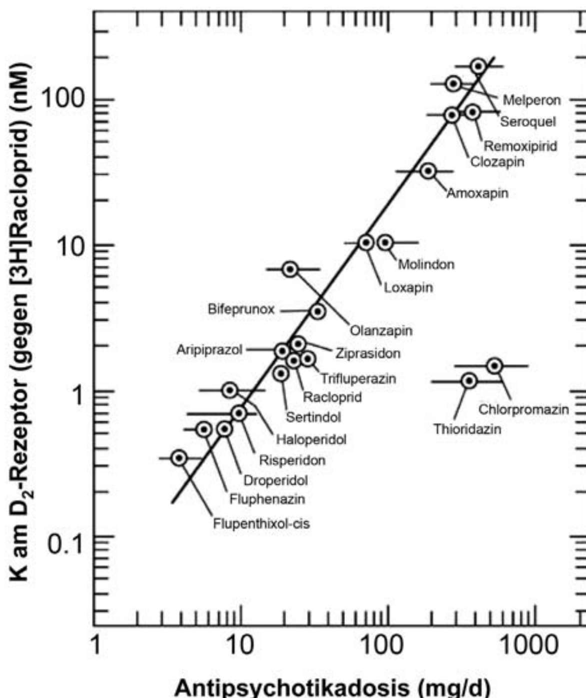
29.2.2 Wirkmechanismen

Rezeptorbindungsprofile

Mit der Entdeckung der antipsychotischen Wirkungen von Chlorpromazin und weiteren Pharmaka begann die

Suche nach dem gemeinsamen Wirkprinzip dieser Substanzen. Ein wesentlicher Schritt gelang Carlsson und Lindqvist 1963 mit der Beobachtung, dass die Verabreichung von Chlorpromazin oder Haloperidol bei Mäusen eine Anreicherung von Dopaminmetaboliten in dopaminreichen Hirnregionen bewirkte (Carlsson u. Lindqvist 1963). Sie führten dies auf eine Blockade von Dopaminrezeptoren zurück, die über einen Feedback-Mechanismus zu einer Steigerung der Dopaminfreisetzung führe. In der Folge bestätigte sich, dass alle antipsychotisch wirksamen Pharmaka an **D_2-Dopaminrezeptoren** binden. 1976 fanden Seeman und Mitarbeiter, dass eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen den klinisch verabreichten Dosierungen der Antipsychotika und ihrer Affinität zu D_2-Dopaminrezeptoren besteht, d. h., Substanzen mit einer sehr hohen Affinität wie Haloperidol sind schon bei niedrigen Dosierungen wirksam, während von Substanzen mit vergleichsweise niedriger Affinität wie Clozapin relativ hohe Dosierungen benötigt werden, um eine klinische Wirkung zu erzielen (Seeman et al. 1976; ◘ Abb. 29.5; zur Diskussion ▶ 29.1.3).

Eine ähnliche Beziehung konnte für keinen anderen der damals bekannten Neurorezeptoren gefunden werden. Dies hat zu der seit nun 30 Jahren akzeptierten Hypothese geführt, dass Antipsychotika ihre antipsychotischen Wirkungen über den **Antagonismus** von D_2-Dopaminrezeptoren entfalten. Sehr genaue Aufschlüsse über die Beziehungen zwischen der Besetzung von D_2-artigen Dopaminrezeptoren einerseits und ihren klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen andererseits haben Untersuchungen mit der **Positronenemissionstomographie** (PET; ▶ Kap. 18) gegeben. Wegen ihrer grundlegenden Bedeutung für unser gegenwärtiges Verständnis der Wirkungsweise von Antipsychotika sind diese Studien im nächsten Abschnitt detailliert dargestellt.



◘ **Abb. 29.5.** Beziehung zwischen klinisch verabreichten Dosierungen verschiedener Antipsychotika (*x-Achse*) und ihrer Affinität (*y-Achse*, hier dargestellt als Dissoziationskonstante *K*) zu D_2-Dopaminrezeptoren, 1976 beschrieben von P. Seeman. (Nach Seeman et al. 2006)

Antipsychotika binden darüber hinaus jedoch auch noch an eine Vielzahl anderer Neurorezeptoren. Dabei sind **Nebenwirkungen** der Antipsychotika generell sehr viel klarer durch die Bindung an einen oder einige wenige dieser Rezeptortypen charakterisiert als ihre Wirkungen. Bis auf den klaren Zusammenhang zwischen D_2-Antagonismus und antipsychotischer Wirkung haben Beziehungen zwischen spezifischen Neurorezeptortypen und klinischen Dimensionen (z. B. Negativsymptomatik, Kognition) weithin nur hypothetischen Charakter. ◘ Tab. 29.2 und ◘ Abb. 29.6 geben einen Überblick über die Affinitäten der gebräuchlichsten Antipsychotika zu einigen der wichtigsten Rezeptortypen. Keine einzelne Substanz stimmt danach hinsichtlich ihres Rezeptoraffinitätsprofils mit einer zweiten überein. Darüber hinaus illustriert insbesondere ◘ Abb. 29.6, dass Antipsychotika – mit Ausnahme der substituierten Benzamide – **nichtselektiv** sind, d. h. sie binden gleichzeitig mit unterschiedlicher Affinität an eine Vielzahl unterschiedlichster Rezeptoren. Das unterscheidet sie von den meisten anderen Pharmakagruppen, wo möglichst große Selektivität erwünscht ist.

Die Entwicklung von Substanzen mit einer sog. angereicherten Pharmakologie (*magic shotguns*, magische Schrotkugeln, Roth et al. 2004) wird von einigen Autoren gerade für die Behandlung schizophrener Störungen als aussichtsreicher betrachtet als von Substanzen, die selektiv nur an einen Zielrezeptor binden (*magic bullet*, magisches Geschoss, Roth et al. 2004). Dies wird damit begründet, dass schizophrene Störungen polygenetische Erkrankungen mit einer komplexen Neurobiologie sind (▶ Einführungskapitel). Es ist äußerst unwahrscheinlich, dass sich diese komplexe Störung über die Interaktion eines selektiven Pharmakons mit nur einem Zielmolekül regulieren lässt. Vielmehr wird man in eine Vielzahl von gestörten Hirnstoffwechselabläufen eingreifen müssen. Die Bedeutung der wesentlichen **Transmittersysteme**, mit denen die verfügbaren Antipsychotika interagieren, soll im Folgenden näher erläutert werden.

Interaktion mit Neurotransmittersystemen

Dopamin

D_2-artige Dopaminrezeptoren. Mithilfe der PET lässt sich in vivo sehr eindrucksvoll belegen, dass alle heute verfügbaren Antipsychotika an D_2-artige Dopaminrezeptoren binden (▶ Kap. 18). Das Monitoring der antipsychotischen Therapie durch Korrelation von Rezeptorbesetzungen und Dosierungen bzw. Plasmaspiegeln einerseits und klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen ande-

Tab. 29.2. Affinitäten der wichtigsten Antipsychotika für die wichtigsten Neurotransmitterrezeptoren. (Mod. nach Baldessarini u. Tarazi 2006)

Antipsychotikum	D_2	5-HT_2	5-HT_{2A}/D_2-Ratio	D_1	D_4	mACh	α_1	α_2	H_1
Ziprasidon	0,42	0,42	1	525	32	≥ 1000	10	260	47
Sertindol	0,45	0,38	0,84	28	21	≥ 10.000	0,77	1700	500
Fluphenazin	0,80	19	24	15	9,30	2000	9	1600	21
Zotepin	1	0,63	0,63	84	5,80	550	3,40	960	3,40
Perphenazin	1,40	5,60	4	–	–	1500	10	510	–
Thioridazin	2,30	41	17,8	22	12	10	1,10	–	–
Pimozid	2,50	13	5,20	–	30	–	–	–	–
Risperidon	3,30	0,16	0,05	750	17	> 10.000	2	56	59
Aripiprazol	3,40	3,40	1	265	44	> 10.000	57	–	61
Haloperidol	4	36	9	45	10	> 20.000	6,20	3800	1890
Ziprasidon	4,79	0,42	0,09	339	39	≥ 10.000	10	–	47
Sulpirid	7,40	≥ 1000	135	≥ 1000	52	≥ 1000	≥ 1000	–	–
Olanzapin	11	4	0,36	31	9,60	1,89	19	230	7,14
Chlorpromazin	19	1,40	0,07	56	12	60	0,60	750	9,10
Pipamperon	93	1,20	0,01	2450	–	≥ 5000	66	680	≥ 5000
Quetiapin	160	294	1,84	455	1164	120	62	2500	11
Clozapin	180	1,60	0,01	38	9,6	7,50	9	160	2,75
Melperon	199	32	0,16	–	230	–	–	–	–

D_1, D_2, D_4 Dopaminrezeptoren, *5-HT* Serotonin, *mACh* muskarinischer Acetylcholinrezeptor, α_1, α_2 adrenerge Rezeptoren, *H_1* Histaminrezeptor
Dargestellt sind *K*i-Werte (nM), welche durch die Kompetition mit Radioliganden um die Bindung an diesen Rezeptoren ermittelt wurden. Die Präparate sind nach ihren Affinitäten zum D_2-Rezeptor angeordnet. 5-HT_{2A}/D_2-Ratio bezeichnet die relative Präferenz für den D_2- vs. den 5-HT_{2A}-Rezeptor. Die *K*i-Werte für den mACh sind gepoolte Daten, die mit Radioliganden bestimmt wurden, welche unselektiv für muskarinische Rezeptorsubtypen oder selektiv für den m_1-Subtyp sind. Die Daten wurden aus verschiedenen Originalpublikationen gemittelt. Sie weichen daher teilweise erheblich von publizierten Daten aus einzelnen Publikationen ab. Zu beachten ist ferner, dass Ziprasidon zweimal in der Tabelle erscheint, weil hier offenbar die Mittelung versäumt wurde. Da die exakte Fehlerquelle in der Originaltabelle jedoch unklar ist, wurden beide Angaben für die Substanz übernommen. Sie illustrieren die teilweise erheblichen Unterschiede der Affinitäten (Faktor 10 für die Affinität zum D_2-Rezeptor), die in verschiedenen Labors gemessen werden.

rerseits hat nicht nur wertvolle Informationen über die Pharmakokinetik dieser Substanzgruppe geliefert, sondern auch ganz wesentlich zum Verständnis ihrer Wirkungsweise beigetragen.

Farde und Mitarbeiter vom Karolinska-Institut in Stockholm zeigten schon Ende der 1980-er Jahre, dass klinisch effektive Dosierungen von konventionellen Antipsychotika zwischen 65% und 90% der D_2-artigen Dopaminrezeptoren im Striatum besetzen (Farde et al. 1992). Die Hypothese eines **therapeutischen Fensters** zwischen 60% und 80% striataler D_2-Rezeptorbesetzung für eine antipsychotische Wirksamkeit und einer Schwelle von ca. 80%, oberhalb derer EPS auftreten, wurde später von anderen Gruppen bestätigt. Allerdings ist die Besetzung von 60–70% der striatalen D_2-Rezeptoren keine hinreichende Bedingung für eine ausreichende klinische Wirkung. Wolkin und Mitarbeiter fanden, dass sich die striatalen Dopaminrezeptorbesetzungen bei Antipsychotika-Respondern und Nonrespondern nicht signifikant unterschieden, d. h. Antipsychotika-Nonresponse ist keine Funktion einer nicht ausreichenden Blockade von Dopaminrezeptoren durch das Antipsychotikum (Wolkin et al. 1989).

Das von Farde vorgeschlagene »therapeutische Fenster« gilt auch für die meisten der atypischen Antipsychotika wie **Olanzapin** und **Risperidon.** Wenn deren Dosierungen über eine bestimmte Schwelle angehoben werden (ca. 6 mg für Risperidon und 30 mg für Olanzapin), steigt die striatale D_2-Rezeptorbesetzung auf Werte, die mit einer höheren Inzidenz von EPS assoziiert sind. Insbesondere Risperidon scheint seine atypischen Eigenschaften – zumindest im Hinblick auf EPS – zu verlieren, wenn Dosierungen von 6 mg oder mehr verabreicht werden. Der 5-HT_2-Antagonismus der atypischen Antipsychotika scheint lediglich bei moderaten Dosierungen vor EPS zu schützen; dieser Schutz geht bei striatalen D_2-Rezeptorbesetzungen oberhalb von 80% verloren. Allerdings gelten diese Gesetzmäßigkeiten lediglich für Antagonisten am D_2-Rezeptor.

Für den **partiellen Dopaminrezeptoragonisten Aripiprazol** sind D_2-Rezeptorbesetzungen über 90% in aller Regel nicht nur unschädlich hinsichtlich der Auslösung von EPS, sie sind sogar notwendig für die antipsychotische Wirkung der Substanz (Gründer et al. 2003). Demgegenüber besetzen **Clozapin** und **Quetiapin** selbst bei höchsten Plasmakonzentrationen praktisch niemals striatale D_2-Rezeptoren in einem solchen Umfang, dass ein Risiko für EPS bestünde. Ihre antipsychotische Wirkung ist wahrscheinlich auf die ausgeprägte Blockade temporolimbischer D_2-Rezeptoren zurückzuführen (Gründer et al. 2006). Die besonderen Eigenschaften dieser beiden

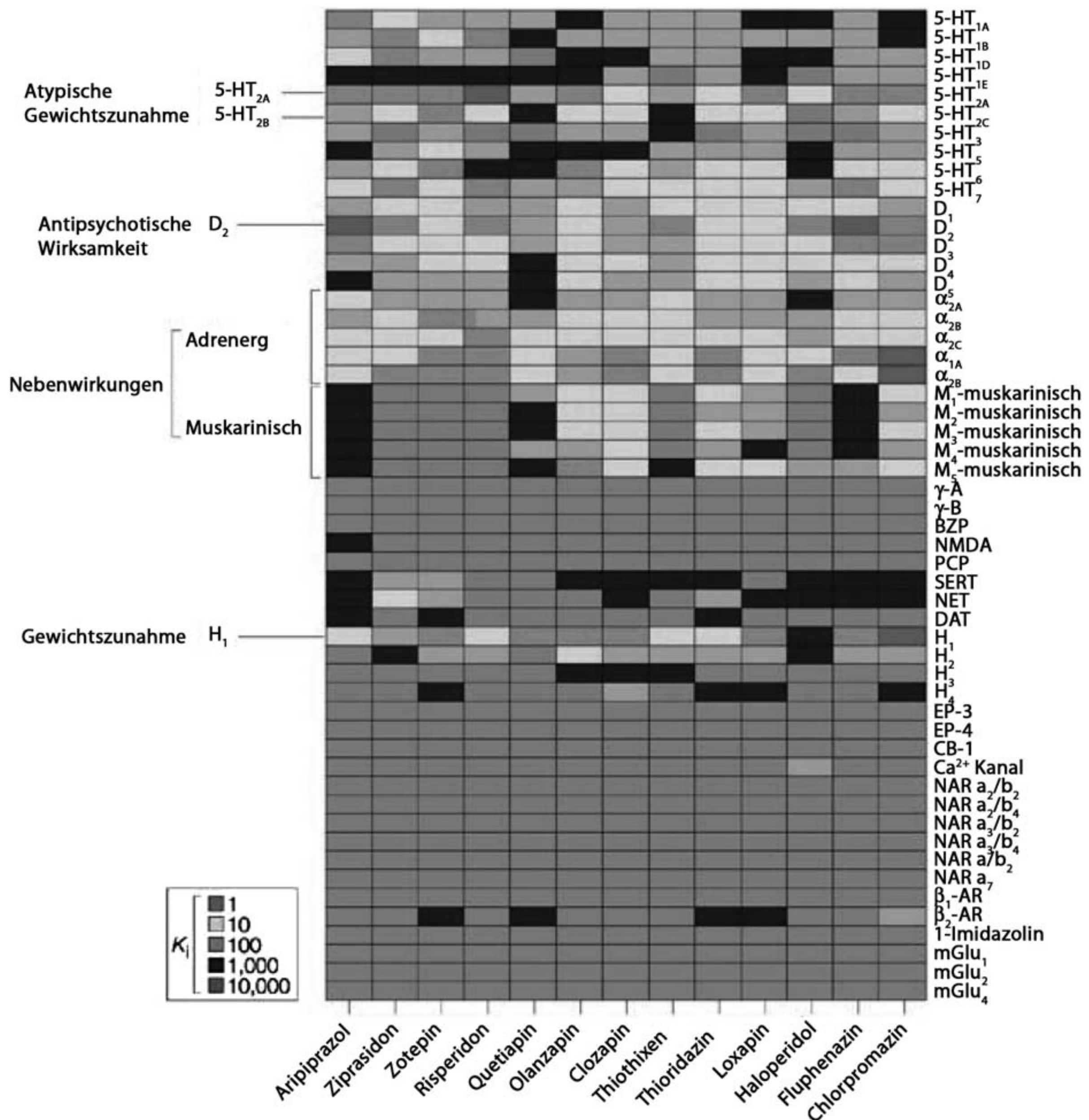


Abb. 29.6. Übersicht über die Rezeptorbindungsprofile der wichtigsten Antipsychotika an einer Vielzahl von Neurorezeptoren und -transportern; *5-HT* Serotonin, *D* Dopamin, α_1 und α_2 Noradrenalin, *M* Acetylcholin, muskarinisch, *H* Histamin, *NAR* Acetylcholin, nikotinisch. Die Affinitäten (Bindungsstärken) sind farblich kodiert, stärkste Bindung *rot* > *orange* > *gelb* > *grün* > *blau* > *violett*. Affinitäten im *blauen* oder *violetten* Bereich spielen für die klinischen Eigenschaften einer Substanz keine Rolle. (Nach Roth et al. 2004; s. auch Farbtafel am Buchende)

Substanzen sind wahrscheinlich eher ihrer niedrigen Affinität als ihrer raschen Dissoziation (k_{off}) vom D_2-Rezeptor zuzuschreiben.

Die besonderen »atypischen« Eigenschaften von Clozapin durch dessen »selektiv mesolimbische« Bindung an D_2-Rezeptoren zu erklären, hatten bereits präklinische Befunde aus der Elektrophysiologie nahe gelegt. Die grundlegenden Arbeiten von Bunney und Mitarbeitern zeigten, dass **Haloperidol** bei akuter Gabe die Feuerrate sowohl von A9- (dopaminerge Neurone der Substantia nigra) als auch von A10-Neuronen (aus der ventralen Mittelhirnhaube, VTA) steigert (Chiodo u. Bunney 1985). Die fortgesetzte Gabe führt zu einer Abnahme der Zahl der spontan aktiven Neurone. Dieses Phänomen wird als **Depolarisationsblock** bezeichnet. Haloperidol inaktiviert nun sowohl A9- als auch A10-Neurone, während Clozapin lediglich A10-Neurone hemmt. Das Fehlen von EPS unter Clozapin wurde dadurch erklärt, dass diese Substanz A9-Neurone ausspart. Zudem wurde das verzögerte Eintreten des Depolarisationsblocks als Korrelat der verzögerten antipsychotischen Wirkung der Antipsychotika betrachtet. Verschiedene atypische Antipsychotika zeichnen sich

in diesem Modell durch Eigenschaften wie Clozapin aus, jedoch nicht alle. Zuletzt wurde die Bedeutung des Modells angezweifelt, weil ein Depolarisationsblock nicht zwingend zu einer Reduktion der Dopaminfreisetzung aus den dopaminergen Nervenendigungen führt. Zudem zeigen Analysen der Daten aus klinischen Studien, dass antipsychotische Wirkungen sehr viel schneller – innerhalb von wenigen Tagen – eintreten, als ursprünglich angenommen (Agid et al. 2003).

Regional unterschiedliche Wirkungen verschiedener Antipsychotika wurden auch hinsichtlich neurochemischer Parameter dokumentiert. Zwar sind die Ergebnisse etwas inkonsistent, doch scheint Clozapin auch den Dopaminmetabolismus in mesokortikolimbischen Hirnregionen stärker zu beeinflussen als in striatalen, während solche differenziellen Wirkungen für Haloperidol nicht gefunden werden (Ichikawa u. Meltzer 1991). Anders als Haloperidol führt Clozapin zu einer Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex, worauf man z. T. die günstigen Wirkungen der Substanz auf Negativsymptome zurückführt (Mogaddham 1994). Allerdings sind diese differenziellen Wirkungen wahrscheinlich nur teilweise durch die Bindung an D_2-artige Dopaminrezeptoren zu erklären (s. unten, Serotonin).

Unklar bleibt gegenwärtig, warum sich substituierte Benzamide wie **Amisulprid** klinisch »atypisch« verhalten. Benzamide weisen eine außerordentlich hohe Selektivität für D_2- und D_3-Dopaminrezeptoren auf. Die Inzidenz von EPS unter Behandlung mit Amisulprid ist niedrig. Auch in diesem Fall hat man die »präferenziell mesolimbische« Bindung der Substanz für diese klinische Beobachtung verantwortlich gemacht. PET-Studien zeigen jedoch, dass Amisulprid zu deutlich höheren D_2-Rezeptorbesetzungen im Striatum führt als Clozapin oder auch Quetiapin (Vernaleken et al. 2004). Die klinische Beobachtung, dass Amisulprid in niedrigen Dosierungen günstige Wirkungen gegen Negativsymptome oder auch depressive Syndrome aufweist, versuchte man durch eine präferenzielle Bindung an präsynaptische Autorezeptoren in diesen Dosierungen zu erklären. Jedoch besetzen auch mäßige Dosen der Substanz schon postsynaptische Rezeptoren in signifikantem Umfang. So bleibt die pharmakologische Basis der besonderen Eigenschaften der Benzamid-Antipsychotika derzeit ungeklärt.

Einen interessanten und viel versprechenden Ansatz in der Pharmakotherapie schizophrener Störungen stellte die Gabe von **»Autorezeptor-selektiven« Dopaminrezeptoragonisten** dar (Übersicht in Benkert et al. 1992). Die Stimulation von Autorezeptoren vermindert die Dopaminsynthese, reduziert die neuronale Feuerrate und hemmt die Dopaminausschüttung. Der volle Agonist Apomorphin stimuliert in niedrigen Dosierungen zunächst Autorezeptoren und erst in höheren Dosen postsynaptische Rezeptoren. Allerdings konnten sich weder Apomorphin noch »Autorezeptor-selektive« Substanzen wie Talipexol oder Roxindol durchsetzen, da sie bei höheren Dosierungen doch psychotische Symptome provozierten.

Aus den letztgenannten Substanzen, die prinzipiell bereits partielle Agonisten, jedoch solche mit hoher intrinsischer Aktivität, repräsentierten, entwickelte sich die Gruppe der **partiellen Dopaminrezeptoragonisten mit niedriger intrinsischer Aktivität** (Übersicht in Gründer et al. 2003). Diese Substanzen zeichnen sich durch eine hohe Affinität zum D_2-Rezeptor aus, sie entfalten dort allerdings keine volle agonistische Wirkung. Die intrinsische Aktivität des ersten Vertreters dieser Gruppe, **Aripiprazol**, ist mit rund 20–30% sogar relativ niedrig. Partielle Dopaminrezeptoragonisten wirken in Zuständen verstärkter dopaminerger Neurotransmission, wie sie bei schizophrenen Störungen in mesolimbischen Hirnregionen vermutet und mit Positivsymptomen assoziiert wird, als Antagonisten. Bei einem dopaminergen Defizit entfaltet ein partieller Dopaminrezeptoragonist agonistische Eigenschaften. Ein Defizit der dopaminergen Neurotransmission in präfrontal-kortikalen Hirnregionen, das der schizophrenen Negativsymptomatik und kognitiven Störungen zugrunde liegen soll, sollte sich so günstig beeinflussen lassen. Aripiprazol ist auch ein partieller Agonist an D_3-Rezeptoren, daneben bindet die Substanz an verschiedene Serotoninrezeptorsubtypen. Das Konzept der »funktionellen Selektivität« wurde vorgeschlagen, um die komplexe Pharmakologie der Substanz zu beschreiben (Shapiro et al. 2003). Mit Bifeprunox befindet sich derzeit ein weiterer partieller Dopaminrezeptoragonist in der klinischen Entwicklung. Bemerkenswerterweise ist auch der Hauptmetabolit von Clozapin, *N*-Desmethylclozapin, ein partieller Agonist an D_2- und D_3-Rezeptoren (Burstein et al. 2005). Die Substanz befindet sich in der klinischen Prüfung. Von diesen Studien sind wesentliche Aufschlüsse über die besonderen Wirkmechanismen von Clozapin zu erwarten.

D_3- und D_4-Rezeptoren. Praktisch alle verfügbaren Antipsychotika binden mit signifikanter Affinität auch an D_3-Dopaminrezeptoren. Diese finden sich in hoher Dichte v. a. in mesolimbischen Hirnstrukturen, z. B. im Nucleus accumbens. Die Affinität von Dopamin zum D_3-Rezeptor ist 10- bis 100-mal höher als zum D_2-Rezeptor. Daher werden die Wirkungen von Agonisten (und z. T. von partiellen Agonisten) zumindest bei niedrigeren Dosierungen über diesen Rezeptortyp vermittelt. **Clozapin** und die **substituierten Benzamide** binden mit relativ höherer Affinität an den D_3-Rezeptor als konventionelle Antipsychotika. Dies und die mesolimbische Lokalisation sprechen für die mögliche Bedeutung des Rezeptors für antipsychotische Wirkungen. Diese Hypothese wird sich jedoch erst mit selektiven Pharmaka überprüfen lassen.

Die potenzielle Bedeutung des D_4-Rezeptors hat in den letzten Jahren wieder abgenommen. Ausgehend von

Befunden, dass die Dichte dieses Rezeptors im Striatum von Patienten mit schizophrenen Störungen erhöht ist, waren D_4-Antagonisten entwickelt worden, die sich klinisch jedoch als unwirksam erwiesen.

D_1-artige Dopaminrezeptoren. D_1-artige Dopaminrezeptoren finden sich v. a. im Striatum, etwas geringer ist ihre Dichte im Neokortex, wo sie jedoch erheblich höher ist als die der D_2-artigen Dopaminrezeptoren. D_1-Rezeptoren interagieren in komplexer Weise mit D_2-Rezeptoren. Ihre Bedeutung für antipsychotische Wirkungen ist weitgehend unklar. Einige der verfügbaren Antipsychotika binden in vitro mit mäßiger Affinität an D_1-Rezeptoren, dies gilt jedoch gleichermaßen für konventionelle Antipsychotika (z. B. Haloperidol) wie für atypische Antipsychotika (z. B. Clozapin, ◘ Tab. 29.2). In Tiermodellen weisen D_1-Rezeptorantagonisten antipsychotische Aktivität auf. Allerdings verursachen sie bei Nagern Katalepsie und bei Primaten EPS. PET-Studien am Menschen zeigen, dass **Clozapin**, aber auch Flupenthixol, zu einer signifikanten Besetzung von D_1-Rezeptoren (20–40%) führt. Bemerkenswerterweise besetzt Clozapin deutlich mehr D_1-Rezeptoren im präfrontalen Kortex als im Striatum (Chou et al. 2006).

Serotonin

Verschiedene Autoren haben die Hypothese formuliert, dass es v. a. spezifische Wirkungen an Serotoninrezeptoren, insbesondere der Typen $5\text{-}HT_{1A}$ und $5\text{-}HT_{2A}$, sind, die die »Atypie« der neueren Antipsychotika ausmachen (Übersicht in Meltzer et al. 2003a). Zahlreiche Autoren betrachten heute den **kombinierten Antagonismus von D_2-artigen Dopaminrezeptoren und $5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptoren** als das wesentliche Kennzeichen eines atypischen Antipsychotikums. Dieses Konzept wurde in den 1990-er Jahren so populär, dass daraus eine ganze Gruppe von Antipsychotika mit kombiniertem D_2-/$5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptorantagonismus entwickelt wurde. Wiederum ging diese Entwicklung von Clozapin aus. Mitte der 1980-er Jahre waren die ersten Therapiestudien mit Kombinationen von Haloperidol und selektiven $5\text{-}HT_2$-Antagonisten durchgeführt worden, um clozapinähnliche Eigenschaften zu generieren (Ceulemans et al. 1985). Meltzer et al. bauten diese klinischen und einige präklinische Befunde 1989 zu der Hypothese aus, dass das Verhältnis der pK_I-Werte für den $5\text{-}HT_{2A}$- bzw. den D_2-artigen Rezeptor mindestens 1,1 betragen müsse (d. h., die Affinität zum $5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptor ist mindestens 13-mal größer als zum D_2-Rezeptor), um einem Antipsychotikum »atypische« Eigenschaften zu verleihen (Meltzer et al. 1989). Dieses Kriterium wird von allen neuen Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin) mit Ausnahme von Amisulprid und Aripiprazol erfüllt. Substanzen wie Chlorpromazin und Spiroperidol binden zwar auch mit hoher Affinität an $5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptoren, ihre Affinität zu D_2-Rezeptoren ist jedoch höher.

Exzitatorische $5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptoren finden sich auf den Pyramidenzellen im Kortex und im Hippokampus (Übersicht in Meltzer et al 2003a). Diese glutamatergen Neurone projizieren auf monoaminerge Neurone im Mittelhirn zurück, deren Aktivität sie regulieren. Die glutamatergen Pyramidenzellen exprimieren auch $5\text{-}HT_{1A}$-Rezeptoren. Da diese jedoch inhibitorisch wirken, vermitteln sie funktionell entgegengesetzte Effekte wie $5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptoren. Die positiven Wirkungen der kombinierten D_2-/$5\text{-}HT_{2A}$-Antagonisten werden v. a. auf eine Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex zurückgeführt (Meltzer et al. 2003a). Selektive D_2-Antagonisten bewirken bei akuter Gabe eine Dopaminfreisetzung im Striatum und im Nucleus accumbens, aber nicht im präfrontalen Kortex. Clozapin führt zu einer Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex, nicht jedoch in den anderen genannten Regionen (s. oben, Dopamin). Selektive $5\text{-}HT_{2A}$-Antagonisten alleine haben kaum einen Effekt auf die Dopaminfreisetzung. Kombiniert man sie jedoch mit selektiven D_2-Antagonisten, so wird ein clozapinartiges Wirkprofil beobachtet. Dies gilt jedoch nur für sehr niedrige Dosierungen von D_2-Antagonisten wie Haloperidol. Bei höheren Dosierungen geht das clozapinartige Profil verloren. Diese Befunde sind auch mit den vorliegenden PET-Befunden konsistent.

Für alle Antipsychotika der zweiten Generation liegen PET-Studien zum Bindungsverhalten an $5\text{-}HT_2$-Rezeptoren vor. Die Hypothese, dass viele der neueren Antipsychotika ihre »atypischen« Eigenschaften durch einen kombinierten D_2-/$5\text{-}HT_{2A}$-Antagonismus gewinnen, wurde nicht zuletzt durch diese PET-Studien gestützt. Die ersten Studien mit **Clozapin** zeigten, dass Clozapin schon bei relativ niedrigen Dosierungen kortikale $5\text{-}HT_2$-Rezeptoren zu 80–90% blockiert (Farde et al. 1992). Bei vier Patienten mit einer schizophrenen Störung, die mit einer Tagesdosis von 6 mg **Risperidon** behandelt wurden, konnte eine kortikale $5\text{-}HT_2$-Rezeptorbesetzung zwischen 78% und 88% gemessen werden, während die striatale D_2-Rezeptorbesetzung bei diesen Patienten zwischen 75% und 80% lag (Farde et al. 1995). Die $5\text{-}HT_2$-Rezeptorbesetzung unter **Olanzapin** wurde über einen weiten Dosisbereich von 5–40 mg Tagesdosis ebenfalls bei Patienten mit einer schizophrenen Störung gemessen. Schon bei einer Dosis von 5 mg Olanzapin fanden sich die kortikalen $5\text{-}HT_2$-Rezeptoren praktisch gesättigt, während über den gemessenen Dosisbereich die striatale D_2-Rezeptorbesetzung von 43% (bei 5 mg Tagesdosis) bis 88% (bei 40 mg) anstieg (Kapur et al. 1998). In diesen Dosisbereichen treten, ähnlich wie bei Behandlung mit Risperidon, vermehrt EPS auf. Daraus wurde geschlossen, dass der $5\text{-}HT_{2A}$-Antagonismus der atypischen Antipsychotika in niedrigeren Dosierungen einen relativen Schutz vor diesen Nebenwirkungen bietet; bei hohen Dosierungen, die D_2-Rezeptorbesetzungen induzieren, wie sie auch unter konventionellen Antipsychotika wie Haloperidol beobachtet wer-

den, bietet der 5-HT_{2A}-Antagonismus jedoch keinen ausreichenden Schutz mehr (Kapur et al. 1998).

Mit einem (partiellen) **Agonismus am 5-HT_{1A}-Rezeptor**, der funktionell wie der Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor wirkt, lassen sich zumindest tierexperimentell ähnliche Wirkungen erzielen wie mit 5-HT_{2A}-Antagonisten. **Aripiprazol**, **Clozapin**, **Quetiapin** und **Ziprasidon** sind (partielle) 5-HT_{1A}-Agonisten. Die auch unter diesen Substanzen zu beobachtende präfrontal-kortikale Dopaminfreisetzung lässt sich durch 5-HT_{1A}-Antagonisten ebenso hemmen wie die Dopaminfreisetzung unter Olanzapin und Risperidon. Verschiedene kombinierte D_2-Antagonisten/5-HT_{1A}-Agonisten befinden sich in der (prä)klinischen Entwicklung.

Clozapin hat eine höhere Affinität zum 5-HT_{2C}- als zum 5-HT_{2A}-Rezeptor. Gegenwärtig wird mit dem Antagonismus am 5-HT_{2C}-Rezeptor jedoch v. a. die Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie assoziiert.

Verschiedene Antipsychotika binden auch mit teilweise hoher Affinität an 5-HT_3-, 5-HT_6- und 5-HT_7-Rezeptoren. Für keinen dieser Rezeptorsubtypen konnte jedoch bisher überzeugend der Nachweis geführt werden, dass er eine besondere Rolle für die antipsychotische Pharmakotherapie spielt.

29

Noradrenalin

Auch die Wirkungen von **Clozapin** auf noradrenerge Systeme sind immer wieder für dessen besondere klinische Wirksamkeit verantwortlich gemacht worden (Übersicht in Breier 1994). Clozapin führt zu einer ausgeprägten Steigerung des zentralen Noradrenalinmetabolismus und des noradrenergen Tonus. Bei Patienten, die mit Clozapin behandelt werden, steigen die Plasma-Noradrenalinkonzentrationen bis zu 5-fach an. In den letzten Jahren sind jedoch die noradrenergen Wirkungen von Antipsychotika nicht mehr intensiv untersucht worden. Wichtig scheinen jedoch die Interaktionen mit glutamatergen Systemen zu sein (s. unten, Glutamat).

Welche Bedeutung die Blockade des Noradrenalin- (und Serotonin-)Transporters für die Wirkungen von Ziprasidon hat, ist gegenwärtig weitgehend unklar.

Acetylcholin

Vor allem die Antipsychotika mit einer trizyklischen Struktur weisen i. d. R. einen ausgeprägten **Antagonismus an muskarinischen Acetylcholinrezeptoren** auf. Unter den konventionellen Antipsychotika sind dies insbesondere **Phenothiazine** und **Thioxanthene** mit einer aliphatischen Seitenkette, unter den atypischen Antipsychotika v. a. **Clozapin** und **Olanzapin**, weniger Quetiapin und Zotepin (Tab. 29.2). Auf den Antagonismus von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren können die typischen vegetativen Nebenwirkungen zurückgeführt werden (▶ 29.5).

Besondere Beachtung verdienen jedoch insbesondere die Wirkungen auf kognitive Funktionen. Da Patienten mit schizophrenen Störungen hier oftmals krankheitsbedingt erhebliche Beeinträchtigungen aufweisen, kann eine anticholinerge Substanz im Einzelfall ungünstig wirken. Allerdings sind die Zusammenhänge zwischen cholinergem Tonus und kognitiver Funktion bei schizophrenen Störungen bisher nicht ausreichend verstanden. Es ist jedoch besonders bemerkenswert, dass Desmethylclozapin, der Hauptmetabolit von Clozapin, am muskarinischen Acetylcholinrezeptor vom Typ M_1 eine agonistische Wirkung entfaltet. Über diese Wirkung der Substanz wird eine kortikale Dopamin- und Acetylcholinfreisetzung vermittelt, womit sich die positiven Wirkungen von Clozapin auf kognitive Störungen erklären ließen (Li et al. 2005). **Desmethylclozapin** ist momentan in der klinischen Prüfung als Antipsychotikum. Gegenwärtig ist unklar, ob sich alle klinischen Eigenschaften der Muttersubstanz durch den partiellen D_2/D_3-Agonismus und den M_1-Agonismus des Metaboliten erklären lassen. Clozapin ist in einigen Modellen, jedoch nicht in allen, auch ein partieller Agonist am M_4-Rezeptor. In Tiermodellen haben auch M_4-Agonisten antipsychotische Eigenschaften. Und auch für den M_1/M_4-Rezeptoragonisten **Xanomelin** gibt es klinische Hinweise für antipsychotische und prokognitive Effekte.

Histamin

Es sind wiederum v. a. die trizyklischen Antipsychotika, die eine besonders hohe Affinität zu **Histaminrezeptoren vom Typ H_1** aufweisen. Daher sind es insbesondere die sog. »niederpotenten« Antipsychotika aus den Reihen der **Phenothiazine** und **Thioxanthene** mit aliphatischer Seitenkette, die besonders stark antihistaminisch wirken und daher v. a. zur Sedierung genutzt werden. Wie im Abschnitt über Acetylcholin (s. oben) diskutiert, sind jedoch auch **Clozapin** und einige der neueren Antipsychotika stark antihistaminisch wirksam. Die Affinität zu H_1-Rezeptoren korreliert am besten mit der sedierenden Potenz von Antipsychotika (Tab. 29.2). Dementsprechend ist Clozapin eine außerordentlich stark sedierende Substanz. Während diese Eigenschaft in der Akuttherapie oftmals erwünscht ist, kann sie in der Dauertherapie eine erhebliche Beeinträchtigung für den Patienten darstellen. Auch eine Einschränkung der Fahrtüchtigkeit kann damit einhergehen.

Mindestens so bedeutsam wie für die Sedierung ist die Blockade von H_1-Rezeptoren aber auch für die metabolischen Effekte der Antipsychotika. Zwar spielen dabei auch andere Transmittersysteme eine Rolle, doch ist die Affinität einer Substanz zu H_1-Rezeptoren der beste Prädiktor für das Risiko, dass sie zu Gewichtszunahme und anderen metabolischen Wirkungen führt (Abb. 29.7; Kroeze et al. 2003). Die in dieser Hinsicht problematischsten Substanzen Clozapin und Olanzapin entfalten den stärksten Antagonismus an H_1-Rezeptoren.

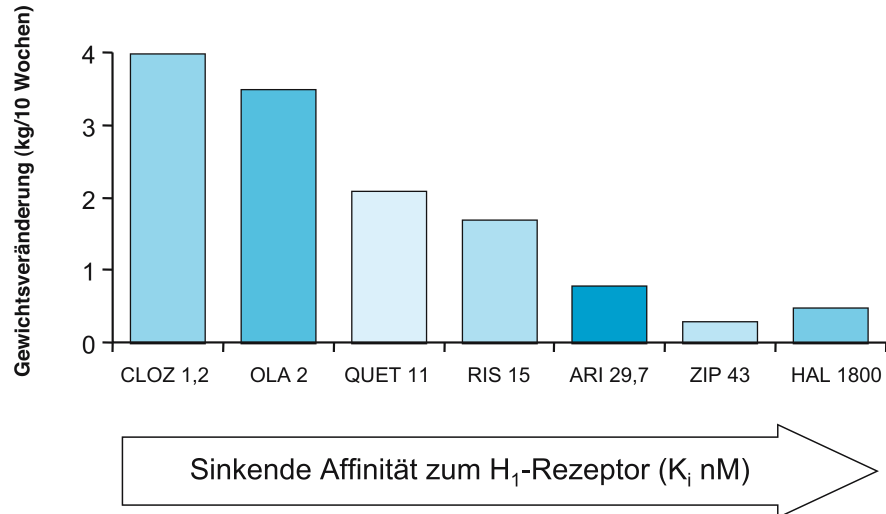


Abb. 29.7. Korrelation zwischen H_1-Rezeptorantagonismus der wichtigsten Antipsychotika und der unter diesen Substanzen zu beobachtenden Gewichtszunahme. Die Autoren fanden bei Untersuchung von 12 verschiedenen Rezeptoren und 17 Substanzen die stärkste Assoziation der antipsychotikainduzierten Gewichtszunahme mit dem H_1-Antagonismus ($r_S = 0{,}72$; $p < 0{,}01$). *CLOZ* Clozapin, *OLA* Olanzapin, *QUET* Quetiapin, *RIS* Risperidon, *ARI* Aripiprazol, *ZIP* Ziprasidon, *HAL* Haloperidol. (Nach Kroeze et al. 2003)

Glutamat

Die glutamaterge Neurotransmission spielt eine zentrale Rolle in modernen Modellvorstellungen zur Neurochemie schizophrener Störungen (▶ Kap. 11). Es ist heute akzeptiert, dass die dopaminerge Neurotransmission ganz wesentlich durch kortikale glutamaterge Neurone moduliert wird. Dementsprechend versucht man seit einigen Jahren, pharmakologisch in diese Systeme einzugreifen. Molekulare Targets finden sich sowohl unter den ionotropen wie auch unter den metabotropen Glutamatrezeptoren. Daneben ist auch der Glutamattransporter ein Zielmolekül innovativer pharmakologischer Therapieansätze.

In mehreren plazebokontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass **Agonisten an der Glycinbindungsstelle** des *N*-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptors wie Glycin, D-Serin oder D-Cycloserin moderate Wirksamkeit v. a. gegen Negativsymptome haben. Bemerkenswert sind Beobachtungen, nach denen der Inhibitor des Glycintransporters **Sarcosin** – in Kombination mit einem Antipsychotikum – nicht nur Plazebo, sondern auch D-Serin überlegen ist, und dies nicht nur hinsichtlich positiver, sondern auch hinsichtlich depressiver und kognitiver Symptome (Lane et al. 2005). Während die Wirksamkeit der Glycinagonisten nur bei chronisch-stabilen Patienten gezeigt werden konnte, wirkt Sarcosin offensichtlich auch bei akut Erkrankten. Besonders interessant ist, dass sich die Effekte glutamaterger Substanzen nicht zeigen lassen, wenn diese zusammen mit Clozapin gegeben werden; wirksam sind sie nur in Kombination mit einem konventionellen Antipsychotikum oder einem atypischen Antipsychotikum. Dies deutet darauf hin, dass Clozapin seine besonderen klinischen Wirkungen möglicherweise über einen glutamatergen Mechanismus entfaltet.

Agonisten an metabotropen Glutamatrezeptoren der Gruppe II (mGlu2 und mGlu3) haben sich in Tiermodellen zunächst als anxiolytisch erwiesen. Sie hemmen jedoch auch die psychotogenen Wirkungen von Halluzinogenen und Stimulanzien. Dabei reduzieren diese Substanzen nicht nur die durch diese Drogen induzierte Dopaminfreisetzung. Sie hemmen auch die Aktivität noradrenerger Neurone. Eine wesentliche Wirkung von mGlu2/3-Agonisten könnte eine Modulation von Stressreaktionen sein.

29.2.3 Wirkungen in Tiermodellen

Mehrere gut etablierte Tiermodelle bilden verschiedene Aspekte psychotischer Störungen ab und prädizieren die Wirksamkeit und die potenziellen Nebenwirkungen von Antipsychotika (Übersichten in Arnt u. Skarsfeldt 1998; Geyer u. Ellenbroeck 2003; ▶ Kap. 10).

Konditionierte Vermeidung

Eines der ältesten Modelle stellt die konditionierte Vermeidung (*conditioned avoidance*) dar. Einem warnenden Stimulus folgt ein aversiver Stimulus, z. B. ein elektrischer Schlag. Ist eine Konditionierung einmal etabliert, folgt eine Fluchtreaktion bereits auf den Warnreiz. Solchermaßen konditionierte Flucht- oder Vermeidungsreaktionen werden durch Antipsychotika gehemmt, nicht jedoch Vermeidungsreaktionen, die nicht konditioniert sind. Als Screening-Test hat sich die konditionierte Vermeidung in der Arzneimittelentwicklung als sehr erfolgreich erwiesen, sind doch die antipsychotischen Wirkungen und die Hemmung der konditionierten Vermeidung für viele antipsychotische Substanzklassen gut korreliert. Anders als gegen die antipsychotischen Wirkungen entwickelt sich jedoch gegen die Hemmung der konditionierten Vermeidung eine Toleranz. Auch die Möglichkeit, die Hemmung der konditionierten Vermeidung beim Tier durch anticholinerge Pharmaka zu antagonisieren, hat kein klinisches Korrelat. Antipsychotika, die die konditionierte Vermeidung besonders ausgeprägt hemmen, antagonisieren auch die durch Dopaminagonisten ausgelösten

Verhaltenseffekte besonders potent. Alle diese Befunde zusammengenommen sprechen dafür, dass sie eher die dopaminantagonistischen (extrapyramidalmotorischen) Wirkungen auf motorische Systeme als die genuin antipsychotischen Wirkungen von Antipsychotika reflektieren.

Hemmung der Motorik

Auch die Erfassung der motorischen Wirkungen von Antipsychotika stellt ein klassisches Tiermodell dar, mit dem die antipsychotischen Wirkungen dieser Substanzen prädiziert werden können. Alle Antipsychotika, auch die der zweiten Generation, hemmen die spontane motorische Aktivität und die durch die Dopaminagonisten Apomorphin, Amphetamin oder auch den NMDA-Antagonisten Phencyclidin (PCP) induzierte Steigerung der motorischen Aktivität von Tieren. Allerdings führen die atypischen Antipsychotika erst bei sehr hohen Dosierungen oder gar nicht zu einer Katalepsie. Antipsychotika blockieren auch das apomorphininduzierte Klettern. Alle diese Wirkungen reflektieren am ehesten den Antagonismus von D_2-artigen Dopaminrezeptoren in motorischen Systemen. Wie bereits in ▶ 29.1.1 ausgeführt, repräsentieren die Wirkungen von Antipsychotika auf motorische Systeme nicht zwingend die Wirkungen in Hirnregionen, in denen die genuin antipsychotischen Wirkungen vermittelt werden.

29

Latente Inhibition und Präpulsinhibition

Die latente Inhibition (*latent inhibition*) ist ein Prozess, durch den die Assoziation eines an sich belanglosen Stimulus mit konditionierten Reizen verhindert wird. Applikation von Amphetamin vermindert die latente Inhibition. Durch praktisch alle Antipsychotika lässt sich das amphetamininduzierte Defizit der latenten Inhibition wieder aufheben. Ein verwandtes Modell stellt die Präpulsinhibition (PPI, *prepulse inhibition*) des Schreckreflexes (*startle reflex*) dar. Ein schwacher Vorstimulus (Präpuls) hemmt gewöhnlich die (Schreck-)Reaktion (z. B. gemessen als muskulärer Reflex) des Organismus auf einen stärkeren Hauptstimulus (Puls). Die PPI wird als Maß für die Informationsverarbeitung, speziell das Phänomen des *sensorimotor gating* (Ausblenden irrelevanter Informationen), betrachtet. Die PPI ist bei Patienten mit schizophrenen Störungen vermindert (▶ Kap. 11). Dopaminagonistisch wirksame Pharmaka und NMDA-Antagonisten (PCP, Ketamin) reduzieren die PPI. Alle Antipsychotika inhibieren die Reduktion der PPI durch Apomorphin. Die durch serotoninagonistische Pharmaka und Drogen oder NMDA-Antagonisten hervorgerufene Reduktion der PPI wird jedoch nur durch atypische Antipsychotika gehemmt.

Auditorisches sensorisches Gating

Das auditorische sensorische Gating (ASG, *auditory sensory gating*) bezeichnet die Reaktion des Organismus auf zwei identische Stimuli. Gewöhnlich ist die Reaktion auf den zweiten Stimulus reduziert. Das ASG ist bei Patienten mit schizophrenen Störungen vermindert. Experimentell lässt sich das ASG durch Amphetamin und PCP reduzieren. Haloperidol hebt diese Reduktion wieder auf. Atypische Antipsychotika sind hinsichtlich ihrer Wirkungen auf das ASG weniger gut charakterisiert.

Neuere Modelle

In einigen neueren Tiermodellen wird versucht, Negativsymptome und kognitive Störungen nachzubilden. So führt die Gabe von Amphetamin bei Affen und von PCP bei Ratten zu sozialem Rückzug und Verminderung von sozialen Interaktionen der Tiere. Atypische Antipsychotika, nicht jedoch konventionelle Antipsychotika, reduzieren diese Defizite zumindest teilweise. Allerdings steht eine gründliche Evaluation dieser Modelle vor allem hinsichtlich ihrer Spezifität noch aus.

29.2.4 Pharmakokinetik

Resorption und Verteilung

Alle Antipsychotika werden nach oraler oder parenteraler Applikation gut resorbiert. Ausnahmen sind lediglich die substituierten Benzamide Sulpirid und Amisulprid, deren Bioverfügbarkeit unter 50% liegt. Die Resorption eines Pharmakons wird allerdings von zahlreichen Begleitfaktoren beeinflusst, z. B. von der Einnahme von Antazida oder dem zeitlichen Zusammenhang zur Nahrungsaufnahme. So wird die Resorption von Ziprasidon durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nahezu verdoppelt. Die **Bioverfügbarkeit** aller Antipsychotika schwankt wegen individueller Unterschiede in Resorption und hepatischem Metabolismus bei oraler Verabreichung ganz erheblich. Die parenterale Applikation erhöht die Bioverfügbarkeit in der Regel um das 4- bis 10-Fache. Fast alle Antipsychotika, wiederum mit Ausnahme der substituierten Benzamide, sind äußerst lipophil. Sie sind daher im Plasma ganz überwiegend (> 90%) an Proteine gebunden. Nur der nicht an Plasmaproteine gebundene Anteil steht für die Passage über die Blut-Hirn-Schranke zur Verfügung. Die Plasmaproteinbindung der wenig lipophilen Benzamide liegt demgegenüber unter 20%. Die Lipophilie der Antipsychotika bedingt auch, dass sie gut die Blut-Hirn-Schranke überschreiten und sich im Hirn (und in anderen fett- und membranreichen Organen wie der Lunge) anreichern. Sie sind daher auch nicht durch Dialyse aus der Zirkulation zu entfernen. Die lipophilen Antipsychotika passieren auch die Plazentaschranke und reichern sich in der Muttermilch an. Umgekehrt überschreiten Benzamide die Blut-Hirn-Schranke schlecht.

Die wesentlichen **pharmakokinetischen Kenngrößen** der in den deutschsprachigen Ländern verfügbaren Antipsychotika finden sich in ◘ Tab. 29.3. Gewöhnlich errei-

Tab. 29.3. Pharmakokinetische Kenngrößen der oral applizierbaren Antipsychotika

Antipsychotikum	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	Bioverfügbarkeit [%]
Amisulprid	2	12–20	33–45
Aripiprazol	3–5	60–80	87
Benperidol	1 (Trpf.), 3 (Tbl.)	5	40-50
Bromperidol	2–4	15–34	30
Chlorpromazin		15–30	
Chlorprothixen	2–3	8–12	50
Clozapin	2–4	12–16	50–60
Flupentixol	3–6	20–40	40–50
Fluphenazin	2	16	20–50
Haloperidol	1,5–3,5	12–36	60
Levomepromazin	2–3	24	50
Melperon	1–1,5	4–6	60
Olanzapin	5–8	30–60	80
Paliperidon	24	23	28
Perazin	1–4	35	3
Perphenazin	1–4	8–12	40
Pimozid	4–8	55	60
Pipamperon	2	4–17	
Quetiapin	1,5	7	9
Risperidon 9-Hydroxyrisperidon	1–2 3	3 23	66–80
Sertindol	10	55–90	74
Sulpirid	3–8	8	25–35
Thioridazin	2–4 (ret.: 4–8)	7–13	
Ziprasidon	6–8	6	60
Zotepin	2,8–4,5	14–16	10
Zuclopentixol	3–4	15–25	45

t_{max} Zeit bis zum Plasmakonzentrationsmaximum, $t_{1/2}$ Eliminationshalbwertszeit

chen Antipsychotika nach oraler Einnahme ihr Plasmakonzentrationsmaximum (C_{max}) nach 1–4 h (t_{max}). Nach i.m.-Applikation liegt die t_{max} bei ca. 30 min, klinische Effekte werden schon nach 15–30 min beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit der meisten Antipsychotika liegt zwischen 20 h und 40 h. Daher ist in der Regel eine tägliche Einmalgabe ausreichend. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden nach etwa 5–7 Tagen erreicht. Ausnahmen sind Benperidol und Quetiapin mit Eliminationshalbwertszeiten unter 10 h und Aripiprazol und Pimozid mit Halbwertszeiten von 50 h bis über 70 h. Insbesondere Aripiprazol erreicht ein Gleichgewicht im Plasma erst nach ca. zwei Wochen. Es ist zu beachten, dass die Plamahalbwertszeiten Antipsychotikakonzentrationen im Hirn nicht adäquat reflektieren, da Antipsychotika dort angereichert sind. So wird Haloperidol mit einer Halbwertszeit von etwa sieben Tagen aus dem Hirn eliminiert (Kornhuber et al. 1999). Psychopharmaka dissoziieren auch von ihrem Zielrezeptor erheblich langsamer ab, als sie aus dem Plasma verschwinden (Gründer et al. 1997).

Metabolismus

Fast alle Antipsychotika werden extensiv hepatisch metabolisiert. Ausnahmen sind die Benzamide, die zu mehr als 90% unverändert renal ausgeschieden werden. Alle anderen Antipsychotika werden durch das hepatische **Cytochrom P450** (CYP) umgesetzt. Besondere Bedeutung für den Metabolismus von Antipsychotika haben die Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4; zur Modulation der Aktivität dieser Enzyme durch andere Substanzen und Pharmaka ▶ 29.2.5. Die Oxidationsprozesse umfassen die Glucuronidierung, die Hydroxilierung, die Demethylierung und andere. Die hydrophilen Metabolite werden renal und teilweise auch biliär ausgeschieden.

Die meisten der zahlreichen entstehenden Metabolite sind pharmakologisch inaktiv. In einigen Fällen entstehen jedoch **pharmakologisch aktive Metabolite**, die zu den biologischen und klinischen Wirkungen des verabreichten Medikaments beitragen können. Dazu zählen 7-Hydroxychlorpromazin (Muttersubstanz Chlorpromazin), Mesoridazin (Thioridazin), mehrere *N*-demethylierte Metabolite verschiedener Phenothiazine, der Hydroxymetabolit von Haloperidol, 9-Hydroxyrisperidon (Risperidon) und Dehydroaripiprazol (Aripiprazol). Insbesondere der Metabolismus vieler trizyklischer Antipsychotika ist außerordentlich komplex. So wurden mehr als 100 verschiedene Stoffwechselprodukte von Chlorpromazin identifiziert. Der einzige Metabolit von Haloperidol, reduziertes Haloperidol, hat eine bedeutend geringere antidopaminerge Aktivität als die Muttersubstanz. Jedoch wird der Metabolit möglicherweise zu Haloperidol zurück konvertiert (Chakraborty et al. 1989).

Eine besondere Bedeutung kommt dem pharmakologisch aktiven Hauptmetaboliten von Risperidon, 9-Hydroxy-Risperidon (**9-OH-Risperidon**), zu. Muttersubstanz und Metabolit sind etwa äquipotent. Während die Muttersubstanz mit einer Halbwertszeit von ca. 3 h eliminiert wird, beträgt die Eliminationshalbwertszeit von 9-OH-Risperidon ca. 20 h. Die klinischen Wirkungen von Risperidon werden daher zu einem wesentlichen Teil von 9-OH-Risperidon vermittelt. Bei Messungen der Plasmakonzentration ist es sinnvoll, die Summe von Muttersubstanz und Metabolit zu betrachten (*active moiety*). Darüber hinaus gibt das Verhältnis der Konzentrationen der beiden Komponenten wichtige Aufschlüsse über den Metabolismus der Substanz und die Aktivität des Isoenzyms CYP2D6, worüber Risperidon verstoffwechselt wird (s. unten, Plasmakonzentrationen, und ▶ 29.2.5).

Der Hauptmetabolit von Aripiprazol, **Dehydroaripiprazol**, weist eine ähnliche pharmakologische Charakteristik auf wie die Muttersubstanz. Die Eliminationshalbwertszeit ist mit über 90 h noch etwas länger als die der Muttersubstanz.

Plasmakonzentrationen

Resorption, Metabolismus und Exkretion von Arzneimitteln sind interindividuell außerordentlich variabel (▶ Kap 16). Bei der gleichen oralen Dosierung werden extrem unterschiedliche Plasmakonzentrationen gemessen. Die Bestimmung der Plasmakonzentration ist daher insbesondere bei Patienten sinnvoll, die schon bei mäßigen Dosierungen unter ausgeprägten Nebenwirkungen leiden oder die trotz sicherer Compliance nicht ausreichend auf die antipsychotische Medikation ansprechen (Übersicht in Hiemke et al. 2004). Die Messung sollte nach Einstellung eines Steady State erfolgen, d. h. in der Regel nach Verabreichung der Substanz über fünf Eliminationshalbwertszeiten, wobei morgens vor der ersten Medikamentengabe Blut entnommen wird. Für die meisten Antipsychotika sind heute **wirksame Plasmakonzentrationen** definiert (◘ Tab. 29.4). Dabei können diese Werte lediglich eine grobe Orientierung bieten, ob eine Pharmakotherapie adäquat durchgeführt wird. Gerade nach einem langen, chronischen Krankheitsverlauf mit hoher Antipsychotika-Exposition, die wahrscheinlich vielfältige biologische Adaptationsmechanismen induziert hat, können durchaus auch wesentlich höhere Plasmakonzentrationen notwendig sein, um ein Ansprechen auf die Therapie zu erreichen. Generell gilt jedoch, dass der klinische Wert besonders hoher Dosierungen auch bei Therapieresistenz nicht belegt ist. In der Regel gilt, dass eine weitere Dosiserhöhung wenig aussichtsreich ist, wenn ein Patient auf eine Behandlung bei ausreichenden Plasmakonzentrationen nicht anspricht.

Depot-Antipsychotika

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Depot-Antipsychotika unterscheiden sich erheblich von ihren oral verabreichten Analoga. Ihre wesentlichen pharmakokinetischen Kenngrößen finden sich in ◘ Tab. 29.5. Die konventionellen Antipsychotika liegen als Ester mit langkettigen Fettsäuren vor. Die öligen Lösungen werden intramuskulär injiziert, von wo sie langsam in das umgebende Gewebe diffundieren. Die Freisetzung aus dem öligen Depot bestimmt die Pharmakokinetik der Substanz, da der Ester, wenn er einmal durch Esterasen im Gewebe gespalten wurde, rasch als freie Substanz die Zirkulation erreicht. Der sog. **Freisetzungshalbwertszeit** kommt daher besondere Bedeutung für die Charakteristik eines Depotpräparats zu. Viele Stunden bis wenige Tage nach der Injektion kommt es zu einem substanzspezifischen Plasmakonzentrationsmaximum, dem ein gleichmäßiger und langsamer Abfall der Plasmakonzentration folgt. Bei Patienten, die mehrere Injektionen erhalten haben, kann die Resorption aus mehreren Depots erfolgen. Entsprechend diesen Charakteristika wird ein Steady State unter Depot-

◘ Tab. 29.4. Empfohlene Plasmakonzentrationen von Antipsychotika. (Nach Hiemke et al. 2005)

Arzneistoff und aktiver Metabolit	Empfohlene Plasmakonzentration (Konsensus)[a]	Empfehlung zur Anwendung von TDM[b]
Amisulprid	100–400 ng/ml	3
Aripiprazol	150–250 ng/ml	4
Benperidol	2–10 ng/ml	3
Chlorpromazin	30–300 ng/ml	2
Chlorprothixen	20–200 ng/ml	3
Clozapin	350–600 ng/ml	1
Fluphenazin	0,5–2 ng/ml	1
Flupentixol	> 2 ng/ml	2
Haloperidol	5–17 ng/ml	1
Melperon	5 ng/ml	4
Levomepromazin	15–60 ng/ml	3
Olanzapin	20–80 ng/ml	1
Perazin	100–230 ng/ml	2
Perphenazin	0,6–2,4 ng/ml	2
Pimozid	15–20 ng/ml	4
Quetiapin	70–170 ng/ml	3
Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon	20–60 ng/ml	2
Sulpirid	200–1000 ng/ml	3
Thioridazin	200–2000 ng/ml	2
Zotepin	12–120 ng/ml	3
Ziprasidon	50–120 ng/ml	4
Zuclopentixol	4–50 ng/ml	3

[a] Empfohlene Plasmakonzentrationen bezeichnen Arzneimittelkonzentrationen in Serum oder Plasma von Patienten im Steady State, bei denen nach derzeitigem Stand des Wissens mit höchster Wahrscheinlichkeit mit Therapieansprechen gerechnet werden kann.
[b] Die Graduierung beziffert die Einschätzung des Nutzens von TDM für die Dosisoptimierung nach Stand der Literatur:
1 sehr empfohlen: verschiedene Studien belegen den Nutzen von TDM;
2 empfohlen: mindestens eine prospektive Studie belegt, dass bei den empfohlenen Plasmakonzentrationen mit Therapieansprechen gerechnet werden kann, und es gibt Berichte über Intoxikationen bei zu hohen Plasmakonzentrationen;
3 nützlich: retrospektive Untersuchungen und Einzelfallberichte machen wahrscheinlich, dass bei den empfohlenen Plasmakonzentrationen mit Therapieansprechen gerechnet werden kann;
4 wahrscheinlich nützlich: Pharmakokinetische Studien (im Steady State) berichten Plasmakonzentrationen bei therapeutisch wirksamen Dosen.
TDM therapeutisches Drug Monitoring

Tab. 29.5. Pharmakokinetische Kenngrößen der Depot-Antipsychotika

Antipsychotikum	Injektionsintervall	Dosierung	t_{max}	$t_{1/2}$
Flupentixoldecanoat	2–4 Wochen	10–100 mg	4–8 Tage	17 Tage
Fluphenazindecanoat	3 (2–4) Wochen	12,5–100 mg	8–36 Stunden	14 Tage
Fluspirilen	1 Woche	2–10 mg	1–2 Tage	2–14 Tage
Haloperidoldecanoat	4 Wochen	50–300 mg	4–14 Tage	21 Tage
Perphenazinenantat	2 Wochen	50–200 mg	2–3 Tage	5–8 Tage
Risperidon Consta	2 Wochen	25–50 mg	s. Text	
Zuclopenthixolacetat	2–3 Tage	50–150 mg	36 Stunden	2–3 Tage
Zuclopenthixoldecanoat	2–4 Wochen	200–400 mg	4–7 Tage	19 Tage

t_{max} Zeit bis zum Plasmakonzentrationsmaximum, $t_{1/2}$ Freisetzungshalbwertszeit aus dem Depot

präparaten in der Regel erst nach vielen Wochen bis einigen Monaten erreicht. Noch Monate nach dem Absetzen einer Depotmedikation können wirksame Plasmakonzentrationen nachgewiesen werden.

Die Depotpräparation von Risperidon liegt nicht als Ester vor, da sich die Substanz nicht verestern lässt. Risperidon wird hier in Kohlenhydrat-Mikrosphären eingelagert, aus denen es nach der Injektion freigesetzt wird. Wegen der langsamen Degradation der Mikrosphären werden erst drei Wochen nach der ersten Injektion wirksame Plasmakonzentrationen gemessen. Daher muss während dieser Zeit eine orale Medikation weiter gegeben werden. Die t_{max} liegt bei etwa fünf Wochen, ein Steady State stellt sich frühestens nach der vierten Injektion ein. Wird eine Depotmedikation von Risperidon beendet, so muss noch 7–8 Wochen nach der letzten Injektion mit signifikanten Plasmakonzentrationen gerechnet werden.

29.2.5 Interaktionen

Grundsätzlich müssen pharmakokinetische von pharmakodynamischen Interaktionen unterschieden werden. Während erstere durch die Beeinflussung von Resorption, Metabolismus oder Exkretion eines spezifischen Medikaments durch die zusätzliche Verabreichung eines zweiten Medikaments erklärbar sind, entstehen letztere durch gemeinsame oder auch gegensätzliche direkte Wirkungen zweier oder mehrerer Substanzen an ihren Zielmolekülen.

Pharmakokinetische Interaktionen

Wie in ► 29.2.4 bereits ausgeführt, werden Antipsychotika v. a. über die Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 des **hepatischen Cytochrom-P450-Systems** verstoffwechselt. Die Aktivität dieser Enzyme kann durch vielerlei Pharmaka, aber auch durch Rauchen und Alkohol moduliert werden (Enzyminduktion, Enzyminhibition). Wird beispielsweise eine Substanz, die über CYP1A2 verstoffwechselt wird, gleichzeitig mit einem Induktor für dieses Isoenzym verabreicht, kann es geschehen, dass trotz Verabreichung üblicherweise ausreichender Dosierungen ungewöhnlich niedrige Plasmakonzentrationen gemessen werden, was dann Anlass für den Verdacht der Non-Compliance geben kann. So ist **Rauchen**, ebenso wie Carbamazepin, ein potenter Induktor von CYP1A2. Da sowohl Clozapin auch Olanzapin über CYP1A2 verstoffwechselt werden, sind i. d. R. bei Rauchern höhere Dosierungen notwendig als bei Nichtrauchern. Bei sehr starken Rauchern können im Einzelfall exzessiv hohe Clozapin-Dosierungen notwendig sein, um therapeutische Plasmakonzentrationen zu erreichen. Umgekehrt wird das CYP1A2 durch **Fluvoxamin** gehemmt. Wird zu einer bestehenden Clozapin-Medikation Fluvoxamin hinzugegeben, so können innerhalb kurzer Zeit die Clozapin-Plasmakonzentrationen auf u. U. toxische Werte ansteigen. Daher sind, wenn diese Kombination verabreicht wird, neben der Reduktion der Clozapin-Dosierung, immer Kontrollen der Clozapin-Plasmakonzentration notwendig.

Die Hemmung des Metabolismus durch einen **Enzyminhibitor** mit der Konsequenz erhöhter Plasmakonzentrationen des Substrats kann nicht nur zu vermehrten Nebenwirkungen, sondern auch zur vermeintlichen Therapieresistenz führen. So wurde insbesondere für konventionelle Antipsychotika gezeigt, dass hohe Plasmakonzentrationen nicht nur mit einer erhöhten Rate unerwünschter Wirkungen einhergehen, sondern auch zu einer Verschlechterung des psychopathologischen Befundes führen können (Negativsymptomatik, Depression, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen mit Akinese, Akathisie mit psychomotorischer Erregung). Besondere klinische Bedeutung hat die Hemmung von CYP2D6, durch das zahlreiche Antipsychotika (und andere Pharmaka) verstoffwechselt werden, durch **Fluoxetin** und seinen Metaboliten **Norfluoxetin** sowie durch **Paroxetin**. Hierdurch kann es bei klinisch üblichen Dosierungen zu ungewollt hohen Plasmakonzentrationen kommen. Induktoren von CYP2D6, die zu einer Absenkung der Plasmakonzentrationen der durch dieses Isoenzym verstoffwechselten Pharmaka führen würden, sind bisher nicht bekannt.

Der klinisch wichtigste Induktor des CYP3A4 ist **Carbamazepin**. Wird diese Substanz zusammen mit einem Antipsychotikum gegeben, das in erster Linie über CYP3A4 verstoffwechselt wird, werden u. U. keine ausreichenden Plasmakonzentrationen aufgebaut. Dies gilt z. B. für Quetiapin, das aus diesem Grund nicht mit Carbamazepin kombiniert werden sollte.

Tab. 29.6 gibt eine Übersicht über die die Antipsychotika verstoffwechselnden CYP-Enzyme und ihre wichtigsten Inhibitoren und Induktoren.

Pharmakodynamische Interaktionen

Besondere Vorsicht gilt immer dann, wenn Antipsychotika mit pharmakodynamisch gleichartig wirkenden Pharmaka kombiniert werden. Sedierende Antipsychotika sollten wegen der u. U. potenzierten Wirkungen nur vorsichtig mit weiteren **Sedativa** kombiniert werden. Bei Kombination von Clozapin mit Benzodiazepinen sind Todesfälle beschrieben worden. Diese Kombination ist zwar nicht prinzipiell kontraindiziert, die Indikation ist jedoch eng zu stellen und immer wieder zu überprüfen. Eine parenterale Gabe von Benzodiazepinen ist strikt zu vermeiden. Von der gleichzeitigen Applikation von Olanzapin i.m. und parenteralen Benzodiazepinen rät der Hersteller wegen der fehlenden Erfahrung mit dieser Kombination ebenfalls ab. Auch Alkohol kann die sedierenden Eigenschaften von Antipsychotika verstärken.

Anticholinerg wirkende Antipsychotika, d. h. vor allem die trizyklischen Substanzen einschließlich Clozapin, dürfen nur mit großer Vorsicht mit anderen **anticholinergen Substanzen**, z. B. trizyklischen Antidepressiva, kombiniert werden. Insbesondere bei älteren Patienten kann es zu Verwirrtheit bis hin zum Delir kommen.

Vorsicht ist auch bei Kombination von Antipsychotika mit α_1-antagonistischer Wirkung mit **Antihypertensiva** geboten, da es zur unerwünscht starken Blutdrucksenkung kommen kann. Dies gilt v. a. für trizyklische Substanzen, aber auch für Risperidon. Vor allem ältere Patienten, die bereits antihypertensiv behandelt sind, können bei Eindosierung von Risperidon mit einer orthostatischen Hypertonie reagieren.

Antiarrhythmika vom Chinidintyp können bei Kombination mit trizyklischen Antipsychotika zu einer unerwünscht starken Verzögerung der kardialen Erregungsleitung führen. Aber auch die Kombination mit atypischen Antipsychotika, die zu einer Verlängerung der QTc-Zeit führen, d. h. vor allem Sertindol und Ziprasidon, ist besonders problematisch und sollte vermieden werden.

29.3 Wirksamkeitsnachweis

Die erste plazebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit von **Chlorpromazin** bei Patienten mit chronischer Schizophrenie wurde 1954 von Elkes und Elkes publiziert. Sie benutzten ein Crossover-Design, d. h., jeder einzelne Patient wurde sequenziell mit Plazebo und Chlorpromazin behandelt (Elkes u. Elkes 1954). Eine multizentrische, vom amerikanischen *National Institute of Mental Health* (NIMH) durchgeführte Studie belegte 1964 die klare Überlegenheit einer antipsychotischen Behandlung noch deutlicher: 75% der mit einem Phenothiazin-Antipsychotikum behandelten Patienten verbesserten sich signifikant, aber nur 25% der Patienten, die nur ein Plazebo erhielten (Guttmacher 1964). Ein weiterer wichtiger Meilenstein im Studiendesign war die Beobachtung, dass 68% der Patienten, die nach der Entlassung aus der Klinik mit Plazebo weiterbehandelt wurden, innerhalb von zwölf Monaten ein psychotisches Rezidiv erlitten hatten; in der mit Chlorpromazin behandelten Patientengruppe waren dies nur 31% (Hogarty u. Goldberg 1973).

Tab. 29.6. CYP-Enzyme, die Antipsychotika verstoffwechseln, sowie ihre wichtigsten Inhibitoren und Induktoren. (Nach Benkert u. Hippius 2007)

Substrat	Inhibitor	Induktor
CYP1A2		
Chlorpromazin, Clozapin, Coffein, Fluphenazin, Olanzapin, Perphenazin	Fluvoxamin	Carbamazepin, Modafinil, Rauchen
CYP2D6		
Aripiprazol, Chlorpromazin, Fluphenazin, Haloperidol, Levomepromazin, Perphenazin, Risperidon, Sertindol, Thioridazin, Zuclopenthixol	Bupropion, Duloxetin, Fluoxetin, Levomepromazin, Melperon, Methadon, Moclobemid, Norfluoxetin, Paroxetin, Thioridazin	?
CYP3A3/4		
Aripiprazol, Chlorpromazin, Clozapin, Haloperidol, Perazin, Pimozid, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin	Fluoxetin, Norfluoxetin	Carbamazepin, Dexamethason, Johanniskraut/Hyperforin, Modafinil, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin

Aufgeführt sind hier nur Interaktionen zwischen Psychopharmaka; zur vollständigen Darstellung ▶ Kap. 59

Hieraus wurden wichtige Empfehlungen für die medikamentöse Rezidivprophylaxe von schizophrenen Störungen abgeleitet. Seitdem wurde die Methodik klinischer Studien einer beständigen Verfeinerung unterzogen, und die randomisierte, plazebokontrollierte Studie in parallelen Gruppen hat sich als Standard etabliert (Übersicht in Stroup et al. 2006). ◘ Tab. 29.7 zeigt die wesentlichen Erfordernisse und Charakteristika klinischer Studien zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Antipsychotika, in Abhängigkeit von dem jeweiligen Entwicklungsstand der Substanz.

Obwohl sich bei der Durchführung klinischer Studien ein hoher methodischer Standard entwickelt hat, haben die üblicherweise von der pharmazeutischen Industrie finanzierten Studien, die meist primär der Zulassung des Prüfpräparats dienen, ihre Schwächen. Die meisten Studien sind **Kurzzeitstudien** über sechs Wochen, die auch den Einschluss von Patienten mit einer **komorbiden Störung** nicht erlauben. Auch die Verwendung einer Begleitmedikation ist meist strikt limitiert. Da in der klinischen Praxis komorbide Störungen sehr verbreitet sind und viele Patienten mit einer Vielzahl von Medikamenten behandelt werden, ist die Generalisierbarkeit dieser Studien auf klinische Patientenpopulationen oft eingeschränkt. So ist zwar eine komorbide Substanzabhängigkeit bei Patienten mit schizophrenen Störungen außerordentlich häufig; von Therapiestudien werden sie jedoch in aller Regel ausgeschlossen. Es ist daher weitgehend unklar, ob die im Rahmen von Zulassungsstudien erhobenen Daten auf Patienten mit komorbidem Substanzmissbrauch übertragbar sind. Ähnliches gilt für Patienten mit schwereren neurologischen oder internistischen Erkrankungen.

Als zunehmend problematisch wird auch die **Wahl der primären Endpunkte** in Studien mit Antipsychotika betrachtet. Gewöhnlich orientiert sich die Wirksamkeit eines Antipsychotikums an der Reduktion von Positivsymptomen. Geprüft wird dies an Patienten mit einer akuten Exazerbation der Psychose oder an Patienten, die auf eine Therapie nicht ausreichend ansprechen. Die Wirksamkeit gegen Negativsymptome oder kognitive Störungen wurden bisher meist nur als sekundäre Endpunkte betrachtet oder im Rahmen von großen multizentrischen Studien an Subpopulationen der Gesamtstichprobe untersucht. Kaum studiert wurden bisher die Wirkungen auf residuale Syndrome oder Faktoren wie Langzeiteffektivität, Lebensqualität oder auch Belastung von Angehörigen. Auch die Wirkungen bei besonders problematischen Patientengruppen, die gewöhnlich von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen sind, d. h. beispielsweise solchen mit Suizidalität oder Aggression und Feindseligkeit, sind kaum systematisch untersucht.

Als primäre Endpunkte in Studien **bei Patienten mit der ersten Episode** einer schizophrenen Störung gelten im Allgemeinen die Zeit bis zur Remission der Symptome und der prozentuale Anteil der Patienten, der eine Remission erreicht. Dabei wird bei Studien mit Ersterkrankten der Schwellenwert für eine Remission höher angesetzt (z. B. > 50% Reduktion des PANSS-Score) als bei Patienten mit einer chronischen Psychose (> 30%, teilweise nur > 20% Reduktion). Erst neuerdings werden auch andere primäre Endpunkte, z. B. die Wirkung auf kognitive Störungen oder die Zeit bis zum Rückfall, als vorrangige Zielparameter betrachtet. Der Wert von Studien, in denen biologische Größen (z. B. Hirnvolumina) als Surrogatmarker des Krankheitsverlaufs als Zielparameter betrachtet werden, ist derzeit noch unklar (Lieberman et al. 2005b).

Primäre Endpunkte **in Langzeitstudien** (Beobachtungszeit 6 Monate) sind in der Regel Rückfall- und Rehospitalisierungsraten. Dabei gilt der Reduktion von Positiv- und Negativsymptomen das Hauptaugenmerk. Allerdings werden auch affektive und zunehmend häufiger kognitive Symptome mit untersucht. Einige Studien fokussieren auch auf Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die bisherige Therapie.

In den letzten Jahren wurde zunehmend in Frage gestellt, dass die hier skizzierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Antipsychotika, die i. d. R. von der pharmazeutischen Industrie im Rahmen von Zulassungsprozessen durchgeführt werden, bedeutsame Informationen über die Behandlungseffektivität unter klinischen Bedingungen (*real world*) liefern. Studien zur Wirksamkeit (*efficacy*) wurden daher solche zur Effektivität (*effectiveness*) gegenübergestellt. Dazu zählen v. a. die viel diskutierten Studien *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) und *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia* (CUtLASS), die in den USA bzw. in Großbritannien durchgeführt wurden (Jones et al. 2006; Lieberman et al. 2005a). In diesen Studien wurden Fragen der Behandlungsadhärenz und der Lebensqualität in den Vordergrund gerückt.

29.4 Indikationen

29.4.1 Schizophrene Störungen

Antipsychotika sind bei nahezu allen Störungen – unabhängig von der Ätiologie – wirksam, bei denen psychotische Symptome auftreten. Dennoch stellen schizophrene Störungen die Hauptindikation für diese Substanzgruppe dar. Antipsychotika sind gegen nahezu alle im Rahmen schizophrener Störungen auftretenden Symptomenkomplexe wirksam, jedoch in sehr unterschiedlichem Umfang. Ihre Wirksamkeit ist besonders gut gegen **Positivsymptome** (Wahn, Halluzinationen, positive formale Denkstörungen). Negativsymptome (z. B. Affektverflachung, sozialer Rückzug) werden erheblich weniger beeinflusst. Dabei wirken sie besser gegen sekundäre (als

Tab. 29.7. Charakteristika typischer Studien der Phasen I–IV zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Antipsychotika. (Nach Stroup et al. 2006)

	Ziel	Probanden	Vergleichs-substanz	Verblindung	Probanden-zahl	Darreichung	Weitere Charakteristika	Zielgrößen
I	Sicherheit nachweisen; Verträglichkeit und pharmakologische Parameter beim Menschen	Gesunde Probanden	Keine	NA	20–40	Variabel, basierend auf präklinischen Daten	Eine bis mehrere Dosen	Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und -dynamik
II	Wirksamkeit bei schizophrenen Störungen nachweisen; Verträglichkeit und Sicherheit beurteilen; Dosisfindung; Planung von Phase III; Identifizierung von Biomarkern; pharmakologische Parameter	Patienten mit schizophrenen Störungen, keine psychiatrische oder somatische Komorbidität	Normalerweise Plazebo	Patienten, Ärzte, Rater	50–200; multizentrisch	Mehrfachgabe	Kurzzeitstudien (2–8 Wochen)	Wirksamkeit (psychotische Symptome oder globaler klinischer Status); Nebenwirkungen; Dosis-Wirkungs-Beziehung; Pharmakokinetik und -dynamik
III	Wirksamkeit und Sicherheit bei größeren Patientenkollektiven nachweisen; Vergleich mit Referenzsubstanz	Patienten mit schizophrenen Störungen, keine psychiatrische oder somatische Komorbidität; Vergleichsprobanden ohne sonstige Störung	Plazebo und/oder aktive Vergleichssubstanz	Patienten, Ärzte, Rater	100 bis > 1000; multizentrisch	Fixe oder variable Dosierung; verschiedene Dosierungen	6–26 Wochen, oft mit Verlängerung; Komedikation über kurze Phasen erlaubt	Symptome, Nebenwirkungen; Remissions- und Ansprechraten; Dosis-Wirkungs-Beziehung
IV[a]	Beurteilung der Effektivität unter naturalistischen Bedingungen	Patienten mit schizophrenen Störungen, keine psychiatrische oder somatische Komorbidität; Vergleichsprobanden ohne sonstige Störung	Aktive Vergleichssubstanz	Rater blind gegenüber Behandlung; Verblindung von Patienten und Ärzten in Abhängigkeit von Studienzielen	100 bis > 1000; multizentrisch	Flexibel, innerhalb des zugelassenen Dosierungsbereichs	12 Wochen bis > 1 Jahr; Komedikation über kurze Phasen erlaubt	Symptome; Rückfallraten; Nebenwirkungen

[a] Einige Phase-IV-Studien haben geringe Fallzahlen und werden nur an einem Zentrum durchgeführt. Diese Postmarketing-Studien können Daten über bestimmte wissenschaftliche Fragestellungen oder Informationen hervorbringen, welche Firmen für Marketingzwecke nutzen.
NA nicht anwendbar

Folge von Positivsymptomen oder mangelnder sozialer Stimulation auftretende) als gegen primäre (durch den Krankheitsprozess bedingte) Negativsymptome, da sich oft mit einer Besserung von Positivsymptomen im Rahmen der Akutbehandlung auch eine Negativsymptomatik bessert. Umgekehrt können Antipsychotika auch eine Negativsymptomatik verschlechtern oder sogar bedingen. Dies gilt insbesondere bei Behandlung mit hochaffinen konventionellen Antipsychotika. Die hierunter auftretenden akinetischen und depressiven Syndrome können als Negativsymptomatik imponieren.

Kognitive Störungen, die den langfristigen Verlauf schizophrener Störungen besonders prägen und ihre Prognose bestimmen, sprechen besonders schlecht auf die Behandlung mit Antipsychotika an.

Keine einzige Substanz oder Substanzkombination beeinflusst einen spezifischen Symptomenkomplex, der im Rahmen schizophrener Störungen beobachtet wird. Obwohl es Patienten gibt, die auf einzelne Substanzen ganz besonders gut ansprechen, ist diese Substanz doch immer durch »Versuch und Irrtum« zu finden. Es gibt bis heute keine akzeptierten Parameter, die das Ansprechen eines spezifischen Patienten auf eine spezifische Substanz prädizieren. Dies ist auf die heterogene Pharmakologie dieser Substanzklasse zurückzuführen, die mit einer jeweils individuellen Genetik und außerordentlich variablen neurobiologischen Verhältnissen interagiert. Vor diesem Hintergrund erscheint die gegenwärtig geführte »Me-too-Diskussion«, die alle neueren Antipsychotika in einer homogenen Substanzklasse »atypische Antipsychotika« als untereinander austauschbar zusammenfasst (▶ 29.1.2 und ▶ Einführungskapitel), nicht sinnvoll.

So findet sich in der Phase I der CATIE-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen **Risperidon** und **Quetiapin** hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieabbruch (Lieberman et al. 2005a). Patienten, die in der Phase I Perphenazin erhalten und diese Therapie abgebrochen hatten, erhielten nun in Phase IB entweder Olanzapin, Risperidon oder Quetiapin (Stroup et al. 2007). In dieser Studie zeigte sich nun, dass die Zeit bis zum Therapieabbruch unter Quetiapin mit 9,9 Monaten (und Olanzapin mit 7,1 Monaten) signifikant länger war als unter Risperidon mit nur 3,6 Monaten. Während in der Phase I der CATIE-Studie **Olanzapin** allen anderen Substanzen hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieabbruch signifikant überlegen war, konnte dieser Unterschied in der hier diskutierten Phase IB nicht gefunden werden. Dieses einzelne Beispiel zeigt, dass es patienteninhärente Faktoren gibt, die das Ansprechen auf eine individuelle Substanz und ihre Verträglichkeit bestimmen. Im vorliegenden Fall mag vermutet werden, dass Patienten besonders gut auf Quetiapin ansprechen bzw. dieses vertragen, die gegenüber Substanzen mit einer relativ hohen Affinität zum D_2-Rezeptor zu sensibel sind. In dieser Hinsicht sind sich Perphenazin und Risperidon ähnlich.

Die **Überlegenheit von atypischen Antipsychotika** über konventionelle wurde zuletzt durch die CATIE-Studie trotz ihrer methodischen Mängel in Frage gestellt (Lieberman et al. 2005a). Metaanalytisch lässt sich diese Überlegenheit für verschiedene atypische Antipsychotika durchaus zeigen, und sie ist unabhängig von der Dosierung der Vergleichssubstanz (meist Haloperidol) (Davis et al. 2003). Insbesondere die erheblich bessere Verträglichkeit und Akzeptanz der atypischen Antipsychotika durch die Patienten macht sie heute zur Therapie der ersten Wahl auch bereits in der Akutbehandlung. Wegen der höheren Inzidenz von Spätdyskinesien sind konventionelle Antipsychotika für den breiten klinischen Einsatz obsolet (Correll et al. 2004). Selbst bei sehr niedrigen Dosierungen von Haloperidol ist das Risiko für Spätdyskinesien gegenüber atypischen Antipsychotika erhöht (▶ 29.5.1). Zudem führt die Therapie zumindest mit Haloperidol zu einem größeren Verlust an grauer Hirnsubstanz als die Behandlung mit Olanzapin (Lieberman et al. 2005b). Dennoch bleiben erhebliche Defizite in der antipsychotischen Pharmakotherapie, insbesondere von kognitiven Störungen. In der CATIE-Studie waren die Effekte aller untersuchten Substanzen relativ gering, und nach 18 Monaten zeigte sich Perphenazin in dieser Hinsicht Olanzapin und Risperidon sogar signifikant überlegen (Keefe et al. 2007). Nur noch etwa 300 der ursprünglich fast 1500 in die Studie eingeschlossenen Patienten erreichten jedoch überhaupt diesen Untersuchungszeitpunkt.

Seit Jahrzehnten unbestritten ist die **rezidivprophylaktische Wirkung** der Antipsychotika. In vielen Studien wurde die Überlegenheit gegenüber Plazebo gezeigt (▶ 29.3). Dabei ist eine Dauertherapie in aller Regel einer intermittierenden Therapie, die bei drohender Exazerbation initiiert wird, vorzuziehen. Bei einer langfristigen Therapie kann oft die Dosis reduziert werden, rasche Dosisreduktion oder gar plötzliches Absetzen sind jedoch zu vermeiden. Insbesondere in der Langzeittherapie rechtfertigt die im Mittel bessere – insbesondere hinsichtlich EPS – Verträglichkeit den Einsatz von atypischen Antipsychotika. Bei Patienten, die ihre Medikamente nur unzuverlässig einnehmen oder die eine orale Dauertherapie aus anderen Gründen nicht wünschen, kann die Einstellung auf ein Depotpräparat sinnvoll sein. Dabei ist **Risperidon** derzeit noch das einzige atypische Antipsychotikum, das in Depotform verfügbar ist. Aus den o. g. Gründen ist Risperidon-Depot den konventionellen Depotpräparaten vorzuziehen. Der klare Beleg, dass die Behandlungsadhärenz unter Risperidon-Depot höher ist als unter diesen, steht allerdings aus.

Bei **persistierender Suizidalität** im Rahmen einer schizophrenen Störung kann die Einstellung auf **Clozapin** sinnvoll sein. Diese Substanz hat eine im Vergleich zu Olanzapin nachgewiesene suizidpräventive Wirkung, die sich wahrscheinlich auch gegen jedes andere Antipsychotikum zeigen lässt (Meltzer et al. 2003b). In den USA ist sie explizit in dieser Indikation zugelassen.

Zu Details zur Behandlung schizophrener Störungen mit Antipsychotika ▶ Kap. 40.

29.4.2 Schizoaffektive Störungen

Die Validität der Diagnose »schizoaffektive Störung« wird aufgrund moderner genetischer Befunde und klassifikatorischer Überlegungen zunehmend fragwürdig (Diskussion ▶ Einführungskapitel). Schizoaffektive Störungen wechseln im Längsschnitt oft das klinische Bild, Syndrome, die durch psychotische Symptome geprägt sind, wechseln mit Episoden mit vorwiegender affektiver Ausprägung. Dementsprechend wird die Pharmakotherapie oft polypharmazeutisch geprägt sein und in der Kombination eines Antipsychotikums mit einem *mood stabilizer* oder auch einem Antidepressivum bestehen. Die nachgewiesene Wirksamkeit verschiedener atypischer Antipsychotika nicht nur bei Schizophrenien, sondern auch bei bipolaren affektiven Störungen, prädestiniert sie für den Einsatz bei den hier diskutierten Mischbildern. Dabei wird dem Zulassungsstatus einer Substanz bei der aktuellen gesundheitspolitischen Diskussion zunehmende Bedeutung zukommen.

29.4.3 Wahnhafte Störungen

Bei wahnhaften Störungen ist die Gabe von Antipsychotika kaum systematisch evaluiert. Insbesondere bei chronischen, lange bestehenden Wahnentwicklungen ist eine vollständige Remission oft nicht zu erreichen. Dennoch kann eine langfristige antipsychotische Pharmakotherapie auch in diesen Fällen sinnvoll sein, um zumindest eine emotionale Distanzierung zu erreichen.

29.4.4 Bipolare Störungen

Manische Syndrome

Alle Antipsychotika eignen sich zur Behandlung manischer Syndrome im Rahmen bipolarer affektiver Störungen. Während viele der konventionellen Antipsychotika lediglich syndromorientiert zur Behandlung »maniformer Syndrome« oder »psychotischer Erregungszustände« zugelassen sind, wurden mehrere atypische Antipsychotika (**Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon**) explizit auch bei Manien im Rahmen bipolarer affektiver Störungen geprüft und sind in dieser Indikation zugelassen. Antipsychotika wirken nicht nur gegen die psychotischen Symptome, die manische Syndrome oft begleiten, sondern auch gegen Erregung und Aggression. Ihr Vorteil gegenüber Lithium und Antikonvulsiva ist ihr schnellerer Wirkungseintritt. Oft werden sie daher – insbesondere bei schweren Manien und solchen mit psychotischen Merkmalen – zunächst mit einem Stimmungsstabilisierer kombiniert. Nach Abklingen der Manie kann dann oft die Dosis des Antipsychotikums zunächst reduziert und die Substanz dann schließlich ganz abgesetzt werden.

Rezidivprophylaxe

Ob Antipsychotika einen rezidivprophylaktischen Effekt auch bei bipolaren affektiven Störungen haben, ist gegenwärtig noch unklar. **Olanzapin** ist zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen zugelassen, jedoch beschränkt sich die Zulassung auf Patienten, die in der Akutbehandlung einer Manie auf die Substanz angesprochen haben. Zwar ist die rückfallprophylaktische Wirkung von Olanzapin nachgewiesen, der Nachweis des rezididivprophylaktischen Effekts steht jedoch noch aus. Da Patienten mit einer affektiven Störung unter einer antipsychotischen Behandlung offenbar häufiger tardive Dyskinesien entwickeln als Patienten mit einer schizophrenen Störung, ist die Notwendigkeit zu einer langfristigen Behandlung mit einem Antipsychotikum gerade bei dieser Patientengruppe stetig zu überprüfen. Grundsätzlich sind atypische Antipsychotika sowohl bei der Behandlung einer Manie als auch in der Langzeitbehandlung bipolarer Störungen zu bevorzugen.

Bipolare Depression

Zwei neuere Studien belegen eine Wirksamkeit von **Quetiapin** bei bipolarer Depression (Calabrese et al. 2005). Allerdings fehlt noch die Zulassung der Substanz in dieser Indikation. Möglicherweise steht die antidepressive Wirkung mit einer Erhöhung der Konzentration von neurotrophen Faktoren im ZNS durch Quetiapin in Zusammenhang. Ob Quetiapin auch bei unipolaren depressiven Syndromen wirksam ist, ist ebenso unklar wie die Frage, ob auch andere atypische Antipsychotika bei bipolarer Depression wirksam sind. Zu Details zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen mit Antipsychotika ▶ Kap. 41.

29.4.5 Depression mit psychotischen Symptomen

Obwohl es vielgeübte klinische Praxis ist, Patienten mit schweren Depressionen mit psychotischen Symptomen (»wahnhafte Depression«) mit einer Kombination aus Antidepressivum und Antipsychotikum zu behandeln, ist dieses Vorgehen kaum gut evaluiert. Ein Cochrane-Review der wenigen verfügbaren Studien kommt zu dem Schluss, dass eine Monotherapie mit einem Antidepressivum einer Kombination nicht unterlegen ist. Die Autoren empfehlen daher, Patienten mit einer psychotischen Depression zunächst mit einem Antidepressivum alleine zu behandeln und nur bei fehlendem Ansprechen ein Antipsychotikum hinzu zu geben (Wijkstra et al. 2005). Die

Behandlung mit einem Antipsychotikum alleine erscheint beim gegenwärtigen Kenntnisstand nicht sinnvoll. Ob einzelne atypische Antipsychotika hier möglicherweise eine Sonderstellung haben, bleibt abzuwarten (▶ 29.4.4 zur Diskussion von Quetiapin). Wenn ein Patient mit einer Depression mit psychotischen Symptomen mit einem Antipsychotikum behandelt werden soll, so ist atypischen Antipsychotika der Vorzug zu geben. Zu Details zur Behandlung unipolarer Depressionen mit Antipsychotika ▶ Kap. 41.

29.4.6 Andere Indikationen

Antipsychotika werden bei einer Vielzahl anderer psychischer Störungen gegeben. Dabei macht man sich je nach Zielsymptomatik ihre antipsychotischen oder ihre sedierend/antiaggressiven Eigenschaften zunutze, teilweise sogar ihre (Neben-)Wirkungen auf extrapyramidalmotorische Systeme. Dabei ist zu beachten, dass vielfach die Zulassung für diese Indikationen fehlt.

Zu den häufigsten Anwendungen zählt die Gabe in der **Gerontopsychiatrie**, wo meist die sedierenden Eigenschaften der niederaffineren Butyrophenone ausgenutzt werden (▶ Kap. 55). Zur Behandlung psychotischer Symptome greift man eher auf atypische Antipsychotika zurück, sollte dabei jedoch die Gabe anticholinerger Substanzen meiden. Zur Problematik der erhöhten zerebrovaskulären Mortalität unter Therapie mit Antipsychotika ▶ Kap. 55. Bei einer Demenz mit Lewy-Körperchen muss die erhöhte Empfindlichkeit der Patienten für EPS beachtet werden. Daher sind hier v. a. niedrigaffine atypische Antipsychotika anzuraten.

Auch bei psychotischen Syndromen im Rahmen der Therapie eines **M. Parkinson** mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommen v. a. die niedrigaffinen atypischen Antipsychotika Clozapin und Quetiapin zur Anwendung (▶ Kap. 35). Dabei ist wegen der besseren Verträglichkeit zunächst ein Versuch mit Quetiapin indiziert. Oft sind schon sehr niedrige Dosierungen ausreichend.

Antipsychotika sind bei der Behandlung von **Entzugssyndromen** wenig nützlich. Haloperidol kann beim Alkoholentzugsdelir mit psychotischen Symptomen in Kombination mit Clomethiazol oder Benzodiazepinen gegeben werden. Eine Monotherapie ist nicht sinnvoll, weil hierdurch Krampfanfälle nicht verhindert (das Risiko nimmt eher zu) und die vegetativen Symptome nicht ausreichend beherrscht werden (▶ Kap. 39). Auch zur Behandlung **deliranter Syndrome** anderer Genese stellt Haloperidol nach wie vor das Mittel der ersten Wahl dar, wenn ein Antipsychotikum indiziert ist, weil mit dieser Substanz die umfangreichsten Erfahrungen existieren und atypische Antipsychotika in dieser Indikation kaum evaluiert sind (▶ Kap. 55). Gleiches gilt für Erregungszustände im Rahmen von Alkohol- oder anderen **Intoxikationen**. Haloperidol hat hier zudem den Vorteil, auch parenteral appliziert werden zu können.

Bei schweren **Zwangs- oder auch Angststörungen** können Antipsychotika im Einzelfall versucht werden (▶ Kap. 43 bzw. ▶ Kap. 42). Die Studienlage ist jedoch sehr begrenzt. Die substanzspezifischen Risiken (insbesondere EPS) sind besonders gegen den Nutzen bei diesen Indikationen abzuwägen.

29.5 Nebenwirkungen

Antipsychotika sind prinzipiell eine gut verträgliche Substanzklasse mit einer relativ großen therapeutischen Breite. Ihre Dosis-Wirkungs-Kurve verläuft relativ flach, sodass sie über einen breiten Dosisbereich eingesetzt werden können. Bei Überdosierungen, z. B. in suizidaler Absicht, sind v. a. die trizyklischen Substanzen wegen ihrer kardialen, autonomen und zentral dämpfenden Wirkungen toxisch. Viele der konventionellen hochaffinen Antipsychotika (z. B. Haloperidol) und die modernen atypischen Antipsychotika (mit Ausnahme von Clozapin) können jedoch als relativ wenig toxisch betrachtet werden.

29.5.1 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen

EPS gehörten in den ersten Jahren der antipsychotischen Pharmakotherapie obligat zur Therapie, von einigen Autoren wurden sie als notwendige Bedingung für die antipsychotische Wirkung angesehen (▶ 29.1.1 und 29.1.2). Wenn ihre Bedeutung auch mit der Verbreitung der atypischen Antipsychotika abgenommen hat, so steht diese Gruppe von Nebenwirkungen bis heute für den spezifischen antipsychotischen Wirkmechanismus der Substanzklasse, nämlich die **Verminderung der dopaminergen Neurotransmission.**

Fünf distinkte **neurologische Syndrome** können hier voneinander unterschieden werden. Vier davon (Frühdyskinesien, Akathisie, Parkinsonoid, malignes neuroleptisches Syndrom) treten i. d. R. früh nach Behandlungsbeginn auf. Spätdyskinesien (tardive Dyskinesien) stellen eine schwere Spätfolge einer längerfristigen antipsychotischen Therapie dar, die besser als Komplikation denn als Nebenwirkung der Therapie betrachtet werden sollte. Einige Autoren grenzen den ebenfalls als Spätfolge der antipsychotischen Therapie auftretenden perioralen Tremor (sog. Rabbit-Syndrom) von den Spätdyskinesien ab. Allerdings gibt es gute Gründe für die Einordnung des perioralen Tremors als Form des Parkinsonoids. ◘ Tab. 29.8 gibt eine Übersicht über die wesentlichen Charakteristika der EPS. Eine ausführliche Besprechung findet sich in ▶ Kap. 35.

Tab. 29.8. Übersicht über die wichtigsten extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. (Mod. nach Baldessarini u. Tarazi 2006)

Syndrom	Klinik	Zeit des höchsten Risikos	Mechanismus	Behandlung
Frühdyskinesien	Muskelspasmen von Zunge, Gesicht, Nacken, Rücken; mit fokalen Anfällen zu verwechslen; **keine** Hysterie	1–5 Tage	Unbekannt	Anticholinergika sind diagnostisch und rasch wirksam
Akathisie	Motorische Unruhe; **keine** Angst oder »Agitiertheit«	5–60 Tage	Unbekannt	Dosisreduktion oder Umstellung auf andere Substanz; vorübergehend Benzodiazepine oder β-Blocker (Propranolol)
Parkinsonoid	Bradykinese, Rigor, Tremor wechselnder Intensität; Hypomimie, kleinschrittiger Gang	5–30 Tage, Wiederauftreten nach Einzeldosis möglich	D_2-Rezeptor-antagonismus	Dosisreduktion oder Umstellung auf andere Substanz; vorübergehend Anticholinergika
Malignes neuroleptisches Syndrom	Katatonie, Stupor, Fieber, vegetative Entgleisung, Myoglobinämie; potenziell lebensbedrohlich	Wochen; kann auch nach Absetzen des Antipsychotikums viele Tage persistieren	D_2-Rezeptor-antagonismus wahrscheinlich mit ursächlich	Sofortiges Absetzen des Antipsychotikums; Dantrolen oder Bromocriptin (▶ Kap. 35)
Perioraler Tremor (»Rabbit-Syndrom«)	Perioraler Tremor (möglicherweise späte Variante des Parkinsonoids)	Nach Monaten bis Jahren	Unbekannt	Dosisreduktion oder Umstellung auf andere Substanz; vorübergehend Anticholinergika
Spätdyskinesien	Orofaziale Dyskinesien, später alle Muskelgruppen betreffend, choreoathetoide und dystone Bewegungen	Nach Monaten oder Jahren (Verschlechterung nach Absetzen!)	Vermutlich dopaminerge Supersensitivität	Prävention absolut essenziell; Behandlung schwierig und unbefriedigend (▶ Kap. 35)

29

Frühdyskinesien

Diese akuten Dystonien treten sehr früh zu Behandlungsbeginn auf, i. d. R. innerhalb der ersten 24–48 h, praktisch immer aber innerhalb der ersten Woche. Sie äußern sich in unwillkürlichen, dystonen, choreatischen, athetoiden oder torsionsdystonen Bewegungsabläufen der Muskulatur des Halses und der oberen Extremität, mit Kontraktionen der Zunge, Blickkrämpfen, Hyperkinesen der mimischen Muskulatur und Opisthotonus (Krampf der Streckmuskulatur des Rückens). Lebensbedrohlich können die allerdings seltenen Spasmen der Larynx- und Pharynxmuskulatur sein. Besonders empfindlich für Frühdyskinesien sind vor allem junge Männer; sie werden von den Patienten als außerordentlich unangenehm erlebt. Besonders häufig sind sie bei Behandlung mit hochaffinen Antipsychotika (Butyrophenone wie Haloperidol, trizyklische Piperazine). Mit der Verbreitung der atypischen Antipsychotika werden sie immer seltener beobachtet. Von Unerfahrenen werden sie dann für psychogene Reaktionen oder auch Anfallsäquivalente gehalten.

Die Therapie besteht in der langsamen i.v.-Injektion des Anticholinergikums **Biperiden,** wodurch sich die Dystonien zuverlässig und innerhalb von wenigen Minuten lösen. Die Medikation kann anschließend in oraler Form fortgesetzt werden. Eine Dauertherapie ist aber zu vermeiden. Anticholinergika werden von manchen Patienten wegen ihrer stimulierenden Eigenschaften missbraucht. Auch können sie kognitive Störungen verursachen oder verschlechtern. Zudem stehen sie in dem Verdacht, das Risiko für die Entwicklung von Spätdyskinesien zu erhöhen. Besser sollte die Dosis des auslösenden Medikamentes reduziert oder auf eine andere Medikation (atypische Antipsychotika) umgestellt werden.

Akathisie

Darunter wird eine als subjektiv meist äußerst quälend empfundene Unruhe verstanden, die verbunden ist mit der Unfähigkeit, sitzen zu bleiben. Die Patienten haben den Drang, sich ständig bewegen zu müssen. Dieses Symptom kann mit psychotischer Agitation verwechselt werden. Die Unterscheidung ist essenziell, da letztere zu einer Erhöhung der Dosis des Antipsychotikums führen kann, während einer Akathisie am besten durch eine **Dosisreduktion** begegnet werden kann. Auch der **Wechsel auf ein anderes Präparat** ist möglich. Eine Akathisie wird meist unter hochaffinen Antipsychotika beobachtet, unter Substanzen mit niedriger Affinität zum D_2-Rezeptor tritt sie seltener auf. Jedoch sind auch Einzelfälle von Akathisie unter Clozapin berichtet worden. Dies spricht für einen anderen Pathomechanismus als bei den anderen frühen EPS-Formen. Ob die unter Aripiprazol nicht selten zu beobachtende Unruhe die gleiche biologische Basis hat wie eine Akathisie unter D_2-Antagonisten, ist unklar. Eine Akathisie tritt meist erst einige Tage nach Behandlungsbeginn auf.

Nehmen Gesunde jedoch ein hochaffines Antipsychotikum wie Haloperidol, so kann eine Akathisie auch schon nach einer Einmaldosis beobachtet werden. Wenn eine Dosisreduktion oder ein Präparatewechsel nicht in Frage kommen, können therapeutisch lipophile, zentralgängige **β-Rezeptorenblocker** (z. B. Propranolol) in relativ niedrigen, nicht blutdruckwirksamen Dosierungen versucht werden. Anticholinergika sind meist nicht wirksam.

Parkinson-Syndrom

Das medikamentös induzierte Parkinson-Syndrom, das phänomenologisch von einem M. Parkinson ununterscheidbar sein kann, wird auch als **Parkinsonoid** bezeichnet. Es tritt innerhalb von Tagen bis Wochen nach Therapiebeginn auf und ist gekennzeichnet durch Verlangsamung der Bewegungen (Bradykinese) bis zur Akinese, kleinschrittigen Gang, Hypo- und Amimie, Hypersalivation, Rigor und alle Ausprägungen von Tremor, meist der oberen Extremitäten. Auch ein Parkinsonoid kommt am ehesten unter hochaffinen Antipsychotika vor. Bei entsprechend disponierten Patienten kann es jedoch auch unter atypischen Antipsychotika auftreten. Das Risiko ist am geringsten unter niedrigaffinen Substanzen wie Clozapin oder Quetiapin. Ein antipsychotikainduziertes Parkinson-Syndrom kann mit einem depressiven Syndrom oder auch mit einer Negativsymptomatik verwechselt werden.

Therapeutisch gelten die gleichen Prinzipien wie bei den anderen frühen EPS: erste Maßnahme ist die **Dosisreduktion** bzw. der **Wechsel auf ein anderes Präparat. Anticholinergika** können vorübergehend gegeben werden, die dauerhafte Gabe sollte jedoch vermieden werden (s. oben). Levodopa oder Dopaminagonisten sollten nicht verabreicht werden, da sie zur Exazerbation der Psychose führen können. Bei Patienten mit einem M. Parkinson, die z. B. wegen einer dopainduzierten Psychose antipsychotisch behandelt werden müssen, haben sich besonders die niedrigaffinen Substanzen Clozapin und Quetiapin bewährt. Schon Substanzen mit mittlerer Affinität wie Olanzapin werden relativ schlecht toleriert. Risperidon führt hier ebenso zu einer Exazerbation der Grunderkrankung wie die konventionellen hochaffinen Antipsychotika. Für eine abschließende Einschätzung des Wertes des partiellen Dopaminrezeptoragonisten Aripiprazol bei Patienten mit M. Parkinson reichen die Erfahrungen noch nicht aus. Es liegen jedoch Einzelfallberichte über eine Exazerbation der EPS bei dieser Patientengruppe vor.

Zu den Parkinsonoiden muss auch der **periorale Tremor** gezählt werden, der durch einen hochfrequenten (3–5 Hz) Tremor der Kau- und Mundmuskulatur, v. a. der Lippen (»Rabbit-Syndrom«), gekennzeichnet ist. Er ist durch Dosisreduktion oder Anticholinergika zu bessern und dadurch von den Spätdyskinesien abzugrenzen.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Ein malignes neuroleptisches Syndrom (auch im deutschen Sprachraum meist abgekürzt als NMS, vom englischen *neuroleptic malignant sydrome*) stellt eine lebensbedrohliche Komplikation einer antipsychotischen Pharmakotherapie dar, die sich meist in den ersten Wochen nach Behandlungsbeginn entwickelt (▶ Kap. 35). Das Vollbild entwickelt sich innerhalb von 1–3 Tagen. Es ist durch eine schwere extrapyramidalmotorische Symptomatik mit Akinese und Rigor gekennzeichnet, hinzu treten Stupor, Bewusstseinstörungen wechselnder Intensität und vegetative Funktionsstörungen. Die **Kreatinkinase** (CK) im Serum ist oft erhöht, eine Myoglobinämie aufgrund einer Rhabdomyolyse kann zum Nierenversagen führen. Die Mortalität beträgt mehr als 10%. Ein NMS kann bei Behandlung mit jeglichem Antipsychotikum auftreten. Das Risiko ist jedoch wahrscheinlich höher bei Behandlung mit hohen Dosen hochaffiner Antipsychotika, vor allem, wenn diese parenteral gegeben werden. Auch unter Clozapin und Quetiapin sind NMS beschrieben worden, jedoch scheinen diese – mit Fieber und Delir, aber ohne Rigor – eher atypisch geprägt zu sein (Farver 2003). Die Therapie besteht neben dem **sofortigen Absetzen** des auslösenden Agens und der symptomatischen Stabilisierung der Vitalfunktionen in der Gabe von **Dantrolen** oder **Bromocriptin** (zur Therapie ▶ Kap. 35).

Ein NMS ist von einer **isolierten Myopathie** mit teilweise massiver CK-Erhöhung, die auf eine Rhabdomyolyse hinweist, abzugrenzen. Solche Fälle wurden vereinzelt unter Clozapin und Olanzapin, aber auch unter Quetiapin beschrieben. Bei ausgeprägter Rhabdomyolyse können sie zum Nierenversagen führen.

Spätdyskinesien

Diese stellen Spätfolgen einer länger dauernden antipsychotischen Therapie dar. Es handelt sich um abnorme unwillkürliche, stereotype Bewegungen, die meist im Bereich der Zungen-, Mund- und Gesichtsmuskulatur beginnen. Später sind auch die distale Extremitäten- und die Rumpfmuskulatur mit dann auch athetoiden, dystonen und ballistischen Bewegungen betroffen. Die Intensität von Spätdyskinesien variiert über die Zeit, sie verschwinden im Schlaf, und ihre Ausprägung kann bei Anspannung und Erregung zunehmen. Manchmal treten sie erst bei Exazerbation einer akuten Psychose wieder zutage, nachdem sie im psychosefreien Intervall nicht nachweisbar waren. Das Risiko für Spätdyskinesien nimmt mit dem Alter zu, Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Schooler und Kane haben bereits 1982 die heute immer noch gültigen **Kriterien** vorgeschlagen, die vorliegen müssen, um die Diagnose antipsychotikainduzierter Spätdyskinesien stellen zu können (▣ Übersicht).

Kriterien für die Diagnose antipsychotika-induzierter Spätdyskinesien (Schooler u. Kane 1982)

- Kontinuierliche Behandlung mit Antipsychotika über mindestens drei Monate
- Vorliegen von mindestens mäßig ausgeprägten, abnormen unwillkürlichen Bewegungen in mindestens einer Körperregion oder von leicht ausgeprägten, abnormen unwillkürlichen Bewegungen in mindestens zwei Körperregionen
- Andere Ursachen für unwillkürliche hyperkinetische Dyskinesien liegen nicht vor

Bei jüngeren Erwachsenen, die länger als ein Jahr mit konventionellen Antipsychotika behandelt wurden, beträgt die Prävalenz 10–20%, im Alter bei über 50%. Eine neuere Metaanalyse berichtet jährliche Inzidenzraten für Spätdyskinesien unter atypischen Antipsychotika von 0% bei Kindern, von 0,8% bei jüngeren Erwachsenen und von 5,3% bei der besonders vulnerablen Gruppe von Patienten oberhalb des 54. Lebensjahres (Correll et al. 2004). Demgegenüber lag die jährliche Inzidenz bei Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden, bei insgesamt 5,4%. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die deutlich geringere Inzidenz von Spätdyskinesien unter atypischen Antipsychotika therapeutische Implikationen haben sollte, auch wenn die Haloperidol-Dosierungen in den in die Analyse einbezogenen Studien nach heutigem Standard zu hoch waren. Aber selbst in einer Studie mit 57 Patienten, die über zwölf Monate Haloperidol in einer mittleren täglichen Dosierung von nur 1,7 mg erhalten hatten, entwickelten 12% im Beobachtungszeitraum Spätdyskinesien (Oosthuizen et al. 2003). Dabei waren die Patienten, die Spätdyskinesien entwickelten, im Schnitt älter, und sie hatten höhere Haloperidol-Dosierungen erhalten (2,8 mg vs. 1,4 mg). Jeste und Mitarbeiter (1999) verglichen die Neun-Monats-Inzidenzen für Spätdyskinesien bei älteren Patienten (mittleres Alter 66 Jahre, n = 122), die entweder mit Haloperidol oder mit Risperidon in sehr niedriger Dosierung (mittlere Tagesdosis 1,0 mg in beiden Gruppen) behandelt worden waren. Die Inzidenz war 5% in der mit Risperidon behandelten Gruppe, jedoch 32% in der Gruppe der Patienten, die Haloperidol erhalten hatten. Diese Zahlen belegen sehr deutlich den **Vorteil der atypischen Antipsychotika** hinsichtlich des Spätdyskinesierisikos.

Spätdyskinesien können durch Steigerung der Antipsychotikadosis oder durch Verordnung einer höheraffineren Substanz vorübergehend unterdrückt werden. Längerfristig ist dies jedoch eine Strategie mit eher deletären Konsequenzen. Absetzen eines Antipsychotikums kann zum Hervortreten von Spätdyskinesien führen. Anticholinergika führen eher zu einer Zunahme der Bewegungsstörungen. Zur Pathophysiologie und Therapie von Spätdyskinesien ▶ Kap. 35.

29

Box

Um das Risiko für die Entwicklung von EPS, insbesondere für Spätdyskinesien, zu minimieren, sollten folgende Regeln beachtet werden:

- Antipsychotika sollten in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung verabreicht werden.
- Atypische Antipsychotika sind aufgrund der belegten – zum Teil sehr deutlich – geringeren Inzidenz von EPS den konventionellen Antipsychotika vorzuziehen.
- Wenn EPS auftreten, ist die Dosis des auslösenden Agens zu reduzieren oder das Präparat zu wechseln. Anticholinergika sollten nur vorübergehend und niemals prophylaktisch gegeben werden. Die Pharmakotherapie wird dadurch komplexer und teurer, und sie hat mehr Nebenwirkungen.

29.5.2 Andere zentralnervöse Nebenwirkungen

Krampfanfälle

Viele Antipsychotika **erniedrigen die Krampfschwelle** und erzeugen epilepsietypische elektrische Aktivität im EEG. In einem Kollektiv von ca. 300 Patienten, die mit einem konventionellen Antipsychotikum oder einem atypischen Antipsychotikum behandelt wurden, konnte bei 19% ein abnormes EEG abgeleitet werden, allerdings auch bei 13% der Patienten, die gar keine Medikation erhielten (Centorrino et al. 2002). Besonders häufig waren **EEG-Auffälligkeiten** bei Therapie mit Clozapin (bei 47% der Patienten) und Olanzapin (39%). Bei mit Risperidon behandelten Patienten fanden sich Auffälligkeiten noch bei 28%, bei konventionell antipsychotisch behandelten Patienten in 15% der Fälle. Bei keinem einzigen Patienten, der mit Quetiapin behandelt wurde (allerdings nur n = 5), konnten EEG-Auffälligkeiten gefunden werden (Centorrino et al. 2002). Bei 3% der antipsychotisch behandelten, aber keinem der unmedizinierten Patienten wurden schwere EEG-Auffälligkeiten gefunden (Spikes, Spike-Wave-Komplexe).

Risikofaktoren für EEG-Auffälligkeiten waren in dieser Studie – neben der Medikation mit einem atypischen Antipsychotikum – eine arterielle Hypertonie, die Diagnose einer bipolaren affektiven Störung und höheres Lebensalter, jedoch nicht die Dosis des verabreichten Antipsychotikums. Das Risiko, mit der antipsychotischen Medikation ist, anders als die o. g. Studie zunächst suggeriert, unter den konventionellen Antipsychotika sehr unterschiedlich ausgeprägt. Problematisch sind hier besonders die trizyklischen Antipsychotika, v. a. jene mit aliphatischer Seitenkette, aber auch die höheraffinen Substanzen aus der Gruppe der Phenothiazine mit Piperazinseitenkette (Fluphenazin 22%, Perphenazin 14% EEG-Auffällig-

keiten) oder der Thioxanthene. Unter Butyrophenonen wie Haloperidol werden demgegenüber relativ selten Krampfanfälle beobachtet. Geringer sind die Erfahrungen mit Aripiprazol und Ziprasidon. Beide Substanzen scheinen jedoch, ebenso wie die Benzamide, hinsichtlich des Risikos für zerebrale Krampfanfälle sicher zu sein.

Box

Wenn ein Patient mit einer Epilepsie oder mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Krampfanfälle (z. B. Alkohol- oder Benzodiazepinentzug) mit einem Antipsychotikum behandelt werden muss, so sollte er, wenn überhaupt, nur mit größter Vorsicht mit Clozapin oder Olanzapin behandelt werden; auch trizyklische Antipsychotika sind hier außerordentlich problematisch. Wenn möglich, sollte auf Amisulprid, Aripiprazol, Quetiapin oder Ziprasidon, oder, wenn ein konventionelles Antipsychotikum gegeben werden soll, auf Butyrophenone zurückgegriffen werden.

Auch wenn der Nachweis in der o. g. Studie nicht geführt werden konnte, so steigt das Risiko für zerebrale Krampfanfälle mit der Dosis bzw. der Plasmakonzentration und mit der Geschwindigkeit der Dosissteigerung. Das gilt ganz besonders für Clozapin. Wenn es unter der antipsychotischen Therapie doch einmal zu einem Krampfanfall gekommen und die Umstellung auf ein weniger risikoreiches Präparat nicht möglich ist, so sollte der Patient auf ein Antikonvulsivum eingestellt werden. Bei der Therapie mit Clozapin sollte dann Valproat der Vorzug vor Carbamazepin gegeben werden, weil die Kombination Clozapin/Carbamazepin wegen des erhöhten Agranulozytoserisikos als kontraindiziert betrachtet werden muss.

Delir

Antipsychotika mit einer anticholinergen Wirkung können unter bestimmten Umständen ein delirantes Syndrom auslösen. Dies gilt besonders für Substanzen, die einen besonders ausgeprägten **Acetylcholinrezeptorantagonismus** entfalten, wie z. B. Clozapin oder viele der niedrigaffinen trizyklischen Substanzen wie z. B. Thioridazin (◘ Tab. 29.1). Gefährdet sind insbesondere ältere Patienten und solche, bei denen die Dosis rasch gesteigert wird. Bei Patienten mit demenziellen Syndromen, die antipsychotisch behandelt werden müssen, ist auf die Verabreichung von anticholinerg wirksamen Antipsychotika zu verzichten. Patienten mit einem M. Parkinson, die wegen einer L-Dopa-induzierten Psychose antipsychotisch behandelt werden müssen und die gleichzeitig kognitive Störungen aufweisen, ist zunächst ein Therapieversuch mit dem kaum anticholinerg wirksamen Quetiapin ratsam. Wenn unter solchen Umständen doch auf Clozapin zurückgegriffen werden muss, so ist dieses ganz besonders vorsichtig zu dosieren. Daneben ist auf allgemein delirpräventive Maßnahmen wie ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

29.5.3 Endokrine Nebenwirkungen

Antipsychotika entfalten ihre endokrinen Wirkungen über Angriffspunkte im Hypothalamus und an der Hypopyhse. Der prominenteste Effekt ist die Wirkung auf die **Prolaktinsekretion.** Die dopaminergen Neurone des tuberoinfundibulären Systems projizieren vom Nucleus arcuatus des Hypothalamus in die Eminentia mediana, wo Dopamin in das Portalvenensystem ausgeschüttet wird und über dieses die laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens erreichen. Diese Zellen werden über D_2-Rezeptoren tonisch gehemmt. Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Affinität eines Antipsychotikums zum D_2-Rezeptor und der Steigerung der Prolaktinsekretion. Substanzen mit einer sehr niedrigen Affinität wie Clozapin oder Quetiapin steigern Prolaktin-Plasmakonzentrationen in kaum nennenswertem Umfang, Olanzapin und Ziprasidon induzieren eine mäßige und meist transiente Erhöhung der Prolaktinsekretion. Hochaffine trizyklische Antipsychotika und Butyrophenone führen i. d. R. zu einer ausgeprägten und andauernden Prolaktinerhöhung. Aripiprazol als partieller Dopaminrezeptoragonist führt nicht zu einer Prolaktinerhöhung, sondern tendenziell sogar eher zu einer Senkung der Prolaktinkonzentration. Die ausgeprägtesten Steigerungen von Prolaktin-Plasmakonzentrationen werden unter den Benzamiden und unter Risperidon beobachtet. Dies liegt wahrscheinlich, insbesondere im Fall der Benzamid-Antipsychotika, an ihrer relativ schlechten Penetration über die Blut-Hirn-Schranke. Da die Hypophyse außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt, werden hier bei antipsychotischen Dosierungen der Benzamide besonders hohe Substanzkonzentrationen gemessen.

Aus den gleichen Gründen werden die Wirkungen von Antipsychotika auf die Prolaktinsekretion oft schon bei niedrigeren als den antipsychotischen Dosierungen beobachtet. Sie treten auch schon nach Einzeldosen auf. Prämenopausale Frauen sind gegenüber diesen Wirkungen besonders empfindlich. Nach Absetzen des Antipsychotikums ist eine Prolaktinerhöhung, in Abhängigkeit von der Affinität zum D_2-Rezeptor und der Pharmakokinetik, rasch reversibel. Bei Dauertherapie tritt jedoch kaum eine Toleranz gegen diese Wirkung ein.

Die Folgen einer **Hyperprolaktinämie** sind mannigfaltig. Sie reichen bei Frauen von einer Galaktorrhö, sexuellen Funktionsstörungen und Störungen des Menstruationszyklus bis zur Amenorrhö. Bei Männern werden Gynäkomastie, selten Galaktorrhö, Libidoverlust und Erektionsstörungen beobachtet. Allerdings ist oft nicht klar zu entscheiden, inwieweit sexuelle Funktionsstörungen genuin krankheitsassoziiert sind. Der Verdacht, dass

bei langfristiger Einnahme von prolaktinsteigernden Antipsychotika das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms erhöht wird, konnte nicht bestätigt werden; zur Gabe von Antipsychotika bei Vorliegen eines prolaktinsensitiven Tumors ▶ 29.6, Kontraindikationen. Bei Patienten mit Prolaktinomen wird häufig eine **Osteoporose** beobachtet, was auf die Hemmung der Gonadotropinsekretion zurückzuführen ist (negatives Feedback, sekundärer Hypogonadismus). Daher wurde vermutet, dass auch Patienten unter einer Dauertherapie mit Antipsychotika einem erhöhten Osteoporoserisiko ausgesetzt sind. Einige Studien stützen diesen Verdacht (Meaney et al. 2004), andere finden jedoch keinen Zusammenhang zwischen Prolaktin-Plasmakonzentration und Knochendichte bei Patienten unter einer Antipsychotikadauertherapie (Howes et al. 2005). Zumindest Patienten mit anderen Risikofaktoren (z. B. postmenopausale Frauen) sollten, wenn sie zusätzlich mit einer Substanz behandelt werden, die zu einer i. d. R. ausgeprägten Prolaktinerhöhung führt, regelmäßig auf Zeichen der Osteoporose untersucht werden.

Andere Nebenwirkungen, die wahrscheinlich über neuroendokrine Regulationszentren vermittelt werden, betreffen die **Temperaturregulation**. Sie werden im nächsten Abschnitt besprochen.

29.5.4 Vegetative Nebenwirkungen

Die vegetativen Nebenwirkungen der Antipsychotika sind v. a. auf den Antagonismus von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren und adrenergen α_1-Rezeptoren zurückzuführen (▶ 29.2.2). Sie kommen v. a. bei den niedrigaffinen trizyklischen Antipsychotika, aber auch, in Abhängigkeit vom Rezeptoraffinitätsprofil, bei einigen nichttrizyklischen Substanzen vor. Davon sind insbesondere ältere Patienten betroffen, da sie gegenüber diesen Nebenwirkungen besonders empfindlich sind.

Zu den häufigsten vegetativen Nebenwirkungen der Antipsychotika zählen die **Hypotonie** und die **orthostatische Dysregulation.** Sie können zu Stürzen und Synkopen führen, und insbesondere bei älteren Patienten drohen dann Verletzungen und Frakturen. Besonders problematisch in dieser Hinsicht sind jene Substanzen, die zu einer ausgeprägten Blockade von adrenergen α_1-Rezeptoren führen. Dazu zählen insbesondere die niedrigaffinen trizyklischen Antipsychotika, v. a. Clozapin und die Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette (Chlorpromazin, Levomepromazin), aber auch einige der neueren atypischen Antipsychotika. So ist beispielsweise Risperidon ein potenter α_1-Antagonist, weshalb die Substanz gerade bei älteren Patienten langsam aufdosiert werden sollte. Wichtigste Maßnahme bei Auftreten einer orthostatischen Hypotonie ist die Dosianpassung, ggf. auch der Wechsel auf ein anderes Präparat. Sollte dies nicht möglich sein (Clozapin), können therapeutisch vorübergehend Vasokonstriktoren wie Dihydroergotamin gegeben werden. Eine oft zu beobachtende reflektorische Tachykardie kann mit einem β-Rezeptorenblocker behandelt werden.

Auch die **anticholinergen Nebenwirkungen** sind bei den niedrigaffinen trizyklischen Antipsychotika am ausgeprägtesten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind **Mundtrockenheit**, **Blasenentleerungsstörungen** bis hin zum Harnverhalt, **Obstipation** bis hin zum Ileus und **Akkomodationsstörungen**, die sich bis zum Glaukomanfall steigern können. Daher sind vor Aufnahme einer Therapie mit einem anticholinergen Antipsychotikum bei entsprechend disponierten Personen, d. h. vor allem bei älteren Patienten, die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen (z. B. Prostatauntersuchung bei älteren Männern, Messung des Augeninnendrucks). Wenn eine antipsychotikainduzierte Obstipation nicht ausreichend durch diätetische Maßnahmen (ausreichende Flüssigkeitszufuhr, ballaststoffreiche Kost) zu behandeln ist, kann vorübergehend auf Laxanzien zurückgegriffen werden (z. B. Lactulose, Macrogol, Natriumpicosulfat). Die unter Clozapin auftretende Sialorrhö (Hypersalivation) ist auf dessen agonistische Wirkung an einzelnen muskarinischen Acetylcholinrezeptorsubtypen zurückzuführen (▶ 29.2.2). Diese Nebenwirkung ist häufig und wird von manchen Patienten als so beeinträchtigend erlebt, dass sie die Compliance reduzieren kann. Therapeutisch kann der Acetlycholinrezeptorantagonist Pirenzepin versucht werden, der relativ selektiv m_1- und m_4-Rezeptoren blockiert. Bei manchen Patienten ist diese Maßnahme jedoch nicht ausreichend wirksam.

Viele Antipsychotika können zu einer **Reduktion der Körpertemperatur** führen, die sehr selten allerdings ein lebensbedrohliches Ausmaß annimmt. Dies scheint häufiger unter Substanzen vorzukommen, die 5-HT_2-Rezeptoren antagonisieren, also v. a. unter atypischen Antipsychotika (van Marum et al. 2007). Häufiger ist jedoch eine **Hyperthermie.** Diese kommt bei Therapie mit Clozapin relativ häufig, meist zu Therapiebeginn, vor.

29.5.5 Kardio- und zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

Eine Behandlung mit Antipsychotika erhöht das Risiko, an einem **plötzlichen Herztod** zu versterben (Ray et al. 2001). Dieses Risiko steigt in Abhängigkeit von der verordneten Dosis. Es ist besonders hoch bei Patienten mit einer kardialen Vorschädigung, die mit hohen Dosierungen behandelt werden. Dann ist das Risiko des plötzlichen Herztodes gegenüber einer Normalpopulation etwa 3,5-fach erhöht (Ray et al. 2001). Das erhöhte kardiale Risiko ist am ehesten mit den elektrophysiologischen Wirkungen der Antipsychotika assoziiert. Ein Teil der

Todesfälle geht jedoch wahrscheinlich auch auf antipsychotikainduzierte Myokarditiden und Myopathien zurück.

QTc-Verlängerung

Viele Antipsychotika verzögern die kardiale Repolarisation. Dies drückt sich in einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG aus. Das QTc-Intervall bezeichnet die QT-Zeit korrigiert um die Herzfrequenz (c: *corrected*).

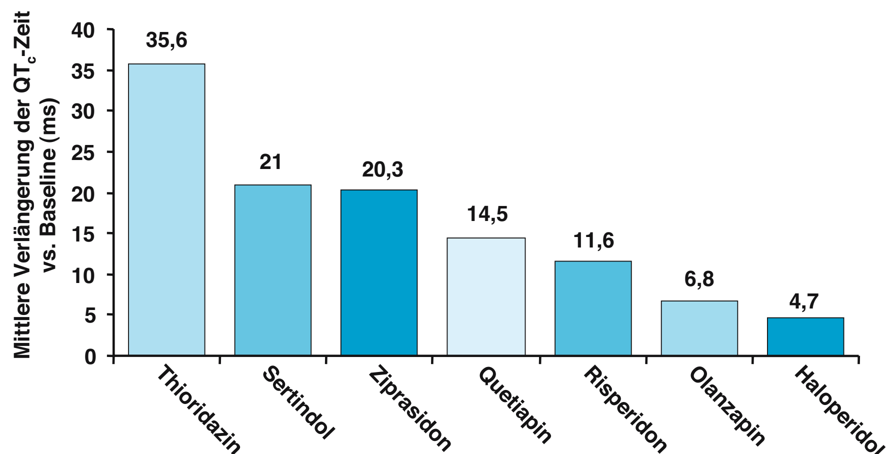
Box

Als normal gilt eine QTc-Zeit von < 430 ms bei Männern und von < 450 ms bei Frauen. Als verlängert gelten Zeiten von > 450 ms bei Männern und > 470 ms bei Frauen. Bei QTc-Zeiten > 500 ms steigt das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien. Besonders bedrohlich sind Torsades de pointes, weil sie der Ausgangspunkt für ein Kammerflimmern sein können. Torsades de pointes zählen zu den ventrikulären Tachykardien. Sie sind durch polymorphe QRS-Komplexe gekennzeichnet. Sie gehen oft von Bradykardien aus, weil bei niedriger Herzfrequenz Aktionspotenzialdauer und QTc-Zeit verlängert sind. Als Risikofaktoren gelten u. a. kardiovaskuläre Vorerkrankungen, bradykarde Herzrhythmusstörungen und höhergradige AV-Blockierungen, kongenitale Verlängerungen der QT-Zeit, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) und weibliches Geschlecht. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn unter einer Pharmakotherapie die QTc-Zeit um mehr als 60 ms oder auf Werte > 500 ms ansteigt. Mehr als 90% der Torsades de pointes werden bei QTc-Zeiten > 500 ms beobachtet.

▪ Abb. 29.8 gibt einen Überblick über die mittlere Verlängerung der QTc-Zeit bei Therapie mit verschiedenen Standardantipsychotika. Besonders problematisch sind Thioridazin (und sein aktiver Metabolit Mesoridazin) und Pimozid, unter den atypischen Antipsychotika Sertindol und Ziprasidon. Aber auch unter verschiedenen trizyklischen Antipsychotika, insbesondere Clozapin, und Phenothiazinen wie Chlorpromazin, wurden klinisch signifikante Verlängerungen der QTc-Zeit beobachtet. Die atypischen Antipsychotika Quetiapin, Risperidon und die Benzamide Amisulprid und Sulpirid sind seltener betroffen, Aripiprazol birgt nach heutigem Kenntnisstand in dieser Hinsicht kein Risiko. Einer aktuellen Publikation zufolge kann Melperon eine Verlängerung der QTc-Zeit verursachen, deren Ausmaß diejenige unter Thioridazin erreicht (Stöllberger et al. 2005). Die Substanz gilt gemeinhin als kardial unbedenklich und wird daher besonders gerne in der Gerontopsychiatrie eingesetzt. Sertindol wurde 1998 wegen mehrerer kardialer Todesfälle vom Markt genommen. Allerdings kann die Substanz seit 2006 unter Beachtung besonderer Sicherheitsmaßnahmen (u. a. EKG-Kontrollen vor Behandlung und in regelmäßigen Abständen unter Therapie) wieder eingesetzt werden, nachdem klar wurde, dass sie das QTc-Intervall zwar signifikant verlängert, das Risiko für **Torsades de pointes** (TdP) damit aber nicht zwangsläufig zunimmt. Offenbar besteht, zumindest für bestimmte Substanzen, kein direkter Zusammenhang zwischen der mittleren Verlängerung der QTc-Zeit und dem TdP-Risiko. So sind zahlreiche Fälle von TdP auch unter – allerdings meist sehr hoch dosiertem – Haloperidol beschrieben, während Ziprasidon zwar die mittlere QTc-Zeit signifikant verlängert, TdP unter dieser Substanz jedoch nicht gehäuft vorkommen.

Die genannten Substanzen sind mit Vorsicht einzusetzen, vor allem, wenn sie mit anderen Medikamenten kombiniert werden, die die QTc-Zeit verlängern können, z. B. trizyklischen Antidepressiva oder Antiarrhythmika.

Um das kardiale Risiko, das durch die Hemmung der kardialen Repolarisation besteht, zu reduzieren, sollten einige **allgemeine Regeln** beachtet werden (▪ Übersicht).



▪ **Abb. 29.8.** Mittlere Verlängerung der QTc-Zeit (in ms) unter Antipsychotika in Kurzzeitstudien. Daten aus dem *FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Briefing Document* der Firma Pfizer vom 19. Juli 2000; Daten für Sertindol aus Zimbroff et al. (1997)

Allgemeine Regeln zur Reduktion des kardialen Risikos durch Hemmung der kardialen Repolarisation

- Restriktive Dosierung bei Patienten mit bekannter kardialer Komorbidität
- Vermeidung einer Komedikation, die den Metabolismus des Antipsychotikums hemmt, QTc-verlängernd wirkt oder zu einer Hypokaliämie führt (Diuretika!)
- Beachtung von Plasmaelektrolytkonzentrationen, ggf. Ausgleich einer Hypokaliämie
- Sofortige Anfertigung eines EKG, falls im Rahmen der antipsychotischen Therapie erstmals Schwindel oder eine Synkope auftreten

Die Gabe von Thioridazin erscheint heute aufgrund des besonderen Risikos der Substanz nur noch in besonderen Ausnahmefällen und unter besonderen Sicherheitsmaßnahmen gerechtfertigt. Wenn diese Substanz, aber auch Sertindol oder Pimozid, gegeben wird, so sollten dem obligaten Ausgangs-EKG vor Therapiebeginn Kontrollen in regelmäßigen Abständen unter Therapie und bei jeder Dosiserhöhung folgen. Für Sertindol empfiehlt der Hersteller Kontrollen vor Therapiebeginn, nach etwa drei Wochen oder bei Erreichen einer Tagesdosis von 16 mg und dann in dreimonatigen Abständen. Aus Sicherheitsgründen wird angeraten, über diese Intervalle sogar hinauszugehen und selbst bei Dauertherapie noch monatlich zu kontrollieren (Benkert u. Hippius 2007).

29

Myokarditis, Kardiomyopathie

Eine relativ seltene, aber gefürchtete Komplikation der antipsychotischen Therapie stellt eine Myokarditis dar. Diese kommt v. a. bei Behandlung mit Clozapin vor. Die Mortalität ist hoch. Laborchemisch findet sich in etwa einem Drittel der Fälle eine Eosinophilie und bei etwa einem Fünftel der Patienten ein CK-Anstieg. Auch Perikarditiden und Endokarditiden werden unter Clozapin beobachtet. Bei einer clozapininduzierten Kardiomyopathie findet sich eine klinisch oder echokardiographisch nachweisbare linksbetonte Kammerdilatation und -dysfunktion. Eosinophilie und CK-Anstieg fehlen, die Mortalität ist geringer als bei der Myokarditis.

29.5.6 Metabolisches Syndrom und Gewichtszunahme

Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung haben Patienten mit einer schizophrenen (aber auch mit einer affektiven) Störung eine um bis zu 20% **verringerte Lebenserwartung.** Obwohl ihr Suizidrisiko 10- bis 20-mal so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung, sterben zwei Drittel der Patienten (gegenüber der Hälfte in der Normalbevölkerung) an einer koronaren Herzerkrankung (Übersicht in Newcomer 2007). Damit stellen **kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen** die mit Abstand häufigste Todesursache bei Patienten mit schizophrenen Störungen dar. Nach einer kürzlich veröffentlichten Studie ist die Lebenserwartung von Patienten mit einer der großen psychischen Störungen in einigen amerikanischen Bundesstaaten um rund 25 Jahre verkürzt (nach Newcomer 2007).

Als zentralen Risikofaktor für die Entwicklung einer vaskulären Erkrankung betrachtet man heute das sog. **metabolische Syndrom**. Personen mit einem metabolischen Syndrom haben ein dreifach erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung oder einen Hirninfarkt. Nach den Kriterien des amerikanischen *National Cholesterol Education Program* (NCEP) ist das metabolische Syndrom durch eine Kombination von fünf Risikofaktoren definiert (▫ Übersicht: Charakteristika des metabolischen Syndroms). Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn drei oder mehr der in der ▫ Übersicht genannten NCEP-Kriterien erfüllt sind. Die Zunahme des Fettanteils und dessen Verteilung im Körper spielen eine zentrale Rolle bei der Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Vor allem die Zunahme des viszeralen Fetts erhöht das Risiko für Glukoseintoleranz und Dyslipidämien. Dabei kommt der **Insulinresistenz** (verminderte Sensitivität verschiedener Gewebe gegenüber den biologischen Wirkungen von Insulin) besondere Bedeutung zu. Das Risiko für eine Insulinresistenz steigt mit der Zunahme des viszeralen Fetts. Mit einer Insulinresistenz assoziiert sind gestörte Glucosetoleranz, gesteigerte Plasmatriglyzerid- und verminderte HDL-Konzentrationen, gesteigerter Blutdruck, Hyperkoagulabilität sowie vermehrte Plasmakonzentrationen von Entzündungsparametern.

Patienten mit schizophrenen Störungen scheinen, unabhängig von der medikamentösen Therapie, ein erhöhtes Risiko für eine **gestörte Glucosetoleranz bis hin zum Typ-II-Diabetes mellitus** zu haben. Es ist nicht geklärt, ob dies alleine auf eine ungesündere Lebensführung (Rauchen, schlechte Ernährung, Bewegungsmangel) oder auch auf genetische bzw. biologische, direkt krankheitsassoziierte Faktoren zurückzuführen ist. Patienten mit einer schizophrenen Störung nehmen medizinische Leistungen seltener in Anspruch, berichten körperliche Beschwerden weniger spontan, und sie sind medizinischen Maßnahmen (z. B. antihypertensive Pharmakotherapie) gegenüber weniger compliant. Zirka 75% der Patienten rauchen, und 40–80% weisen einen Body-Mass-Index (BMI) auf, der gegenüber der Normalbevölkerung um 20% erhöht ist. Die Patienten der CATIE-Studie waren verglichen mit einer gematchten Stichprobe aus der Normalbevölkerung bei Studienbeginn signifikant häufiger Raucher (68% vs. 35%), und sie wiesen häufiger einen Diabetes mellitus (13% vs. 3%), einen Bluthochdruck (27% vs. 17%) oder

Charakteristika des metabolischen Syndroms (nach Newcomer 2007)

Metabolisches Syndrom: fünf Kriterien

1. Adipositas
   - Übermaß an Gesamtkörperfett
   - Zentrale Fettverteilung/Stammfettsucht
   - Erhöhtes Viszeralfett
2. Insulinresistenz/Hyperinsulinämie
3. Dyslipidämie
   - Hypertriglyzeridämie
   - Vermindertes HDL-Cholesterin
   - Erhöhtes LDL-Cholesterin
4. Verminderte Glucosetoleranz/Typ-II-Diabetes
5. Hypertonie

Klinische Indikatoren: ≥ 3 Risikofaktoren oberhalb der festgelegten Grenzwerte definieren ein metabolisches Syndrom

1. Abdominale Fettsucht: Bauchumfang
   Männer > 102 cm
   Frauen > 88 cm
2. Triglyzeride ≥ 150 mg/dl
3. HDL-Cholesterin
   Männer < 40 mg/dl
   Frauen < 50 mg/dl
4. Blutdruck ≥ 135/80 mmHg
5. Nüchternblutzucker > 110 mg/dl

vermindertes HDL-Cholesterin (43,7 mg/dl vs. 49,3 mg/dl) auf (Goff et al. 2005). Darüber hinaus wiesen 43% der Patienten, die in die CATIE-Studie aufgenommen wurden, ein metabolisches Syndrom auf, während dies in der Normalbevölkerung in den USA nur halb so häufig ist. Prozentual waren Frauen sogar noch erheblich häufiger betroffen als Männer (85% erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom bei Männern vs. 137% bei Frauen; McEvoy et al. 2005). Bei allen diesen Daten ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Patienten bei Studieneinschluss bereits mediziniert waren und daher Medikationseffekte hoch wahrscheinlich sind.

Die **Gewichtszunahme** ist heute eine der häufigsten Nebenwirkungen der antipsychotischen Pharmakotherapie. Da mit einer Gewichtszunahme verschiedene Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom assoziiert sind (Übersicht: Charakteristika des metabolischen Syndroms), stellt eine antipsychotische Pharmakotherapie einen ganz wesentlichen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Die Gewichtszunahme unter Antipsychotika ist sehr unterschiedlich ausgeprägt. Langzeituntersuchungen über ein Jahr dokumentieren eine mittlere Gewichtszunahme von etwa 1 kg unter Aripiprazol und Ziprasidon, von 2–3 kg unter Quetiapin und Risperidon und von mehr als 6 kg unter Olanzapin. Bei Dosierungen zwischen 12,5 mg und 17,5 mg Olanzapin beträgt die mittlere Gewichtszunahme sogar 10 kg (nach Newcomer 2007). In der CATIE-Studie war die Gewichtszunahme unter Olanzapin am ausgeprägtesten (knapp 1 kg pro Monat), 30% der Patienten nahmen mehr als 7% ihres Ausgangsgewichts zu (Lieberman et al. 2005a). Bei lediglich 7–16% der mit einer der anderen Substanzen behandelten Patienten wurde eine Gewichtszunahme in diesem Umfang beobachtet.

Obwohl kein Antipsychotikum per se zu einer Gewichtsreduktion führt, zeigen zahlreiche Studien, dass bei Umstellung auf eine gewichtsneutrale Substanz (Aripiprazol, Ziprasidon, in der CATIE-Studie auch Perphenazin) eine Gewichtsreduktion zu beobachten ist. Dies ist i. d. R. auf die Vorbehandlung mit einer Substanz zurückzuführen, die hinsichtlich metabolischer Komplikationen bedenklicher ist.

Folgen der Gewichtszunahme können
- Typ-II-Diabetes mellitus,
- Bluthochdruck und
- Hyperlipidämie

sein, die neu auftreten oder auch verschlechtert werden können. Für Clozapin und Olanzapin ist der Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Erhöhung des Risikos für einen Typ-II-Diabetes belegt (Newcomer 2007). Mehrere Studien zeigen, dass unter Therapie mit Olanzapin Plasma-Insulinkonzentrationen ansteigen, was ein klarer Hinweis für eine Insulinresistenz ist. Auf der Basis der vorliegenden Daten haben verschiedene amerikanische medizinische Fachgesellschaften die gebräuchlichsten atypischen Antipsychotika hinsichtlich ihres metabolischen Risikos eingestuft (▣ Tab. 29.9). Die vorliegenden Daten zeigen, dass metabolische Parameter bei der Therapie mit Antipsychotika, insbesondere einigen SGAs, besonderer Aufmerksamkeit bedürfen.

Der beste **Prädiktor** für eine langfristige Gewichtszunahme ist die Gewichtszunahme zu Behandlungsbeginn. Nimmt ein Patient bereits in den ersten wenigen Wochen

▣ **Tab. 29.9.** Einordnung der wichtigsten atypischen Antipsychotika hinsichtlich des Risikos, ein metabolisches Syndrom und damit assoziierte Störungen zu induzieren. (Nach Newcomer 2007)

Antipsychotikum	Gewichtszunahme	Diabetesrisiko	Dyslipidämie
Clozapin	+++	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon	++	D	D
Quetiapin	++	D	D
Ziprasidon	+/–	–	–
Aripiprazol	+/–	–	–

+ gesteigerte Wirkung, – keine Wirkung, *D* divergierende Ergebnisse

zu, so wird sich diese Gewichtszunahme wahrscheinlich fortsetzen. Bei Therapie mit Olanzapin erreicht das Gewicht erst nach etwa 35 Wochen ein Plateau. Aus allen genannten Erwägungen muss die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei einem Patienten, der bereits zu Behandlungsbeginn klinisch signifikant zunimmt, die Umstellung auf ein metabolisch weniger problematisches Präparat erwogen werden sollte.

Bei den unmittelbaren Folgen einer Gewichtszunahme unter einer antipsychotischen Pharmakotherapie ist zuletzt noch an die Beeinträchtigung der **Atmung** im Rahmen eines Pickwick-Syndroms oder eines Schlafapnoe-Syndroms, mit den entsprechenden Folgen, zu denken.

29.5.7 Blutbilddyskrasien

Milde **Leukozytosen**, **Leukopenien** und **Eosinophilien** treten im Verlauf einer antipsychotischen Behandlung nicht selten auf. Am häufigsten werden sie unter Clozapin, daneben aber auch unter niedrigaffinen Phenothiazinen beobachtet. Eine **Agranulozytose** tritt bei etwa 1% der mit Clozapin behandelten Patienten auf, wenn keine Blutbildkontrollen erfolgen. Das Risiko nimmt bei Beachtung der entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (wöchentliche Blutbildkontrollen in den ersten 18 Behandlungswochen, danach monatlich) deutlich ab (Alvir et al. 1993). Bei Behandlung mit anderen trizyklischen Antipsychotika wird eine Agranulozytose sehr viel seltener (ca. 1:10.000) beobachtet. Unter Clozapin wurden sehr selten auch Panzytopenien beschrieben.

Die unter Clozapin zu beobachtende Knochenmarksdepression tritt dosisunabhängig auf. Sie ist wahrscheinlich immunologisch vermittelt. Im ersten Jahr nach der Zulassung von Clozapin in den USA wurde eine Agranulozytose bei 73 von 11.555 mit Clozapin behandelten Patienten beschrieben, zwei Patienten verstarben an den Folgen. Bei 61 Patienten (84%) wurde die Agranulozytose innerhalb der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet. Die kumulative Inzidenz nach einem Jahr betrug 0,8%, nach 18 Monaten 0,91%. Frauen haben ein höheres Risiko als Männer, es steigt mit dem Lebensalter (Alvir et al. 1993). Eine Agranulozytose kann sich innerhalb von Tagen entwickeln. Sie stellt eine lebensbedrohliche Behandlungskomplikation dar. Daher muss bei jeglichen klinischen Hinweisen für eine Leukopenie (Fieber, Schwächegefühl, Mundschleimhautulzerationen, vermeintliche Infektion des Respirationstrakts) eine Blutbildkontrolle erfolgen.

Prinzipiell muss bei Auftreten derartiger Beschwerden auch bei Behandlung mit anderen – insbesondere trizyklischen – Antipsychotika an die Entwicklung einer Agranulozytose gedacht werden. Vor allem bei Behandlung mit Clozapin sollten die Patienten vor Behandlungsbeginn auf diese Warnzeichen hingewiesen werden. Ist unter Clozapin einmal eine Agranulozytose beobachtet worden, so ist das Risiko eines Wiederauftretens bei erneuter Exposition, selbst bei Verabreichung sehr niedriger Dosierungen, außerordentlich hoch. Daher sollte von Reexpositionsversuchen abgesehen werden.

29.5.8 Gastrointestinale und hepatische Nebenwirkungen

Leichte, oft transiente Anstiege der Transaminasen werden v. a. bei Behandlung mit trizyklischen Antipsychotika beobachtet. Seltener werden sie bei anderen strukturchemischen Substanzklassen gesehen. Gelegentlich zwingen sie zur Dosisreduktion, selten einmal zum Absetzen der auslösenden Substanz. Ein milder Ikterus wurde unter Chlorpromazin beobachtet. Eine gleichzeitig auftretende Eosinophilie weist auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hin. Gelegentlich tritt eine Desensibilisierung ein, es sollte jedoch immer erwogen werden, die Substanz durch eine strukturell andersartige zu ersetzen. Schwere Hepatitiden wurden unter Clozapin, vereinzelt auch unter Olanzapin beschrieben.

Zu Ileus und Sialorrhö unter Clozapin ► 29.5.4.

29.5.9 Hautreaktionen

Hautreaktionen und Arzneimittelexantheme werden v. a. bei Behandlung mit trizyklischen Antipsychotika beobachtet. Phenothiazine sind die häufigsten Auslöser, bei 5% der mit Chlorpromazin behandelten Patienten treten Hautreaktionen auf. Auch Kontaktdermatitiden und Kreuzreaktionen gegen andere Phenothiazine werden unter dieser Substanz beobachtet. Eine Photosensibilisierung, die sich oft erst durch einen Sonnenbrand bemerkbar macht, ist nicht selten. Bei Langzeitbehandlung mit Chlorpromazin wurden epitheliale Hyperkeratosen und Einschlüsse in Linse und Hornhaut beschrieben. Retinopathien mit Pigmenteinlagerungen wurden unter sehr hohen Dosierungen von Thioridazin beobachtet. Insgesamt sehr selten sind schwere Hautreaktionen wie eine exfoliative Dermatitis oder ein Stevens-Johnson-Syndrom. Hautreaktionen auf moderne atypische Antipsychotika sind demgegenüber ungewöhnlich.

29.6 Kontraindikationen

Die einzige echte **absolute** Kontraindikation gegen ein Antipsychotikum ist die **Unverträglichkeit** gegenüber der Substanz (oder einem Inhaltsstoff des Präparates), die sich z. B. in einer allergischen Hautreaktion zeigen kann. Eine solche Unverträglichkeit kann sich dann auch gegen eine ganze Substanzklasse richten (z. B. trizyklische Anti-

psychotika). Die Kenntnis von Strukturverwandtschaften (z. B. Olanzapin, Quetiapin als trizyklische Antipsychotika) ist die Voraussetzung, um das Risiko solcher Unverträglichkeiten zu reduzieren.

Alle anderen Kontraindikationen sind als **relativ** zu betrachten. Sie ergeben sich aus dem Risikoprofil einer spezifischen Substanz in der Interaktion mit einem individuellen Patienten.

Bei **Intoxikationen** mit Alkohol, Drogen, Sedativa oder anderen zentral wirksamen Substanzen ist die Gabe von Antipsychotika prinzipiell ebenso zu vermeiden wie bei schweren **Bewusstseinstörungen**. Ausnahmen stellen Notsituationen, wie z. B. Erregungszustände, dar. Dann sollte auf Referenzsubstanzen wie Haloperidol zurückgegriffen werden (► Kap. 52).

Antipsychotika mit höherer Affinität zum D_2-artigen Dopaminrezeptor können bei Patienten mit einem **M. Parkinson** oder anderen Störungen der **Extrapyramidalmotorik** (z. B. kortikobasale Degeneration) zu erheblichen EPS führen bzw. diese verschlechtern. Bei diesen Patienten sind niedrigaffine Antipsychotika zu bevorzugen, z. B. Clozapin oder Quetiapin (► Kap. 35). Die Wertigkeit des partiellen Dopaminrezeptoragonisten Aripiprazol bei diesen Erkrankungen kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Eine erhöhte Empfindlichkeit für EPS besteht auch bei Patienten mit **zerebraler Vorschädigung**. Wenn diesen Patienten eine höheraffinere Substanz gegeben werden soll, so ist sehr vorsichtig zu dosieren.

Patienten mit einer zerebralen Vorschädigung haben bei Behandlung mit Antipsychotika oft auch ein erhöhtes Risiko für **zerebrale Krampfanfälle**. Besonders problematisch ist in dieser Hinsicht Clozapin, aber auch andere trizyklische Antipsychotika. Wenn ein Patient mit einer bekannten Epilepsie antipsychotisch behandelt werden muss, so ist i. d. R. zunächst auf eine Substanz mit einer anderen Struktur zurückzugreifen.

Bei einem **NMS** in der Anamnese ist bei der erneuten Verabreichung von Antipsychotika ganz besondere Vorsicht geboten. Ein Reexpositionsversuch mit der gleichen Substanz, die zu dem NMS geführt hat, ist unbedingt zu vermeiden. Das Risiko, ein NMS zu induzieren, ist wahrscheinlich mit niedrigaffinen Antipsychotika, insbesondere Clozapin, geringer (► 29.5, Nebenwirkungen, und ► Kap. 35).

Anticholinerge Antipsychotika sind jenen Patienten nicht oder nur mit größter Vorsicht zu geben, bei denen eine Reduktion des Parasympathikotonus bzw. der cholinergen Neurotransmission problematisch ist, d. h. bei Patienten mit Blasenentleerungsstörungen und Prostatahyperplasie, Engwinkelglaukom oder Myasthenia gravis. Aber auch bei älteren Patienten, insbesondere solchen mit kognitiven Störungen, ist die Gabe von anticholinergen Substanzen zu vermeiden. Kognitive Funktionen können verschlechtert werden, und ungünstigenfalls kann ein Delir ausgelöst werden.

Bei Patienten mit Erkrankungen des **hämatopoetischen Systems**, v. a. bei solchen mit Leukopenie, ist Clozapin kontraindiziert. Aber auch andere trizyklische Antipsychotika sind bei diesen Patienten mit Vorsicht einzusetzen, da sie Blutbilddyskrasien verursachen können.

Bei bestimmten **prolaktinabhängigen oder prolaktinproduzierenden Tumoren**, z. B. Prolaktinomen des Hypophysenvorderlappens, sind Antipsychotika, die zu einer Erhöhung der Prolaktin-Plasmakonzentration führen, kontraindiziert. Hier sind generell Substanzen zu bevorzugen, die aufgrund einer besonders niedrigen Affinität zum D_2-Rezeptor kaum oder gar nicht zu einer Prolaktinerhöhung führen, also z. B. Clozapin oder Quetiapin. Eine Sonderstellung nimmt hier Aripiprazol ein, da die Substanz als partieller Agonist an D_2/D_3-Dopaminrezeptoren Prolaktin sogar eher senkt. Gerade für Patienten mit einem Prolaktinom, deren Prolaktin-Plasmakonzentration durch Behandlung mit einem Dopaminagonisten wie Bromocriptin normalisiert werden konnte, könnte Aripiprazol das Medikament der Wahl sein, wenn eine antipsychotische Therapie notwendig wird.

Schwere **Leber- und Nierenfunktionsstörungen** sind keine generelle Kontraindikation gegen die Verabreichung von Antipsychotika. Sie erfordern jedoch i. d. R. eine Dosisanpassung. Bei Leberfunktionsstörungen ist Benzamiden, da sie nicht hepatisch verstoffwechselt werden, der Vorzug insbesondere vor trizyklischen Antipsychotika zu geben. Unter diesen erscheinen Clozapin und einige Phenothiazine wie Chlorpromazin besonders problematisch. Umgekehrt müssen v. a. Benzamide wegen ihrer vorwiegend renalen Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion besonders vorsichtig dosiert werden. Zur detaillierten Risikoeinschätzung der einzelnen Substanzen ► Kap. 54.

Bei Patienten mit **kardialer Vorschädigung** sind Substanzen zu vermeiden, die kardiale Nebenwirkungen verursachen können; ► 29.5, Nebenwirkungen.

Zur Anwendung von Antipsychotika in Schwangerschaft und Stillzeit ► Kap. 57.

29.7 Ausblick

Über nahezu 15 Jahre hat sich die pharmazeutische Industrie bemüht, unter dem Label des »atypischen« Antipsychotikums Substanzen zu finden, die nicht nur gegen Positivsymptome wirksam sind und dabei keine EPS verursachen, sondern auch depressive und Negativsymptome günstig beeinflussen. Mit der Erkenntnis, dass v. a. kognitive Störungen den langfristigen Verlauf schizophrener Störungen bestimmen, trat der Anspruch hinzu, auch diese verbessern zu müssen. Dieser Anspruch hat die pharmakologische Forschung gelähmt, denn er ignorierte völlig, dass schizophrene Störungen Erkrankungen mit einer ausgesprochen heterogenen, komplexen Neuro-

biologie sind. Unterschiedliche Aspekte der Psychopathologie und des klinischen Erscheinungsbildes sind auf unterschiedliche neurochemische Veränderungen zurückzuführen. Dem wird man in Zukunft nur durch einen polypharmazeutischen Ansatz gerecht werden können.

Der Begriff Antipsychotikum wird einen Bedeutungswandel erfahren. Die Wirksamkeit gegen Positivsymptome, die der Begriff zu Beginn der Neuroleptika-Ära implizierte, wird einen immer kleineren Teilaspekt der Pharmakotherapie schizophrener Störungen ausmachen. In den USA wird mit hohem finanziellem Aufwand nach Substanzen gesucht, die spezifisch kognitive Störungen beeinflussen. Eine solche Substanz wird man in Zukunft mit einem der traditionellen Antipsychotika kombinieren. Da sehr unterschiedliche Pharmaka verfügbar sein werden, die gegen kognitive Störungen wirksam sind, wird auch die Klassifikation der schizophrenen Störungen einen Wandel erfahren. Damit kommt der Psychopharmakotherapie in Zukunft auch eine besondere Bedeutung in dem Bemühen zu, die Natur psychischer Störungen zu verstehen.

Literatur

Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB (2003) Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. Arch Gen Psychiatry 60: 1228–1235

Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA (1993) Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med 329: 162–167

Arnt J, Skarsfeldt T (1998) Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. Neuropsychopharmacology 18: 63–101

Baldessarini RJ, Tarazi FI (2006) Pharmacotherapy of psychosis and mania. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edn. McGraw-Hill, New York

Benkert O, Hippius H (2007) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 6. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York

Benkert O, Gründer G, Wetzel H (1992) Dopamine autoreceptor agonists in the treatment of schizophrenia and major depression. Pharmacopsychiatry 25: 254–260

Breier A (1994) Clozapine and noradrenergic function: support for a novel hypothesis for superior efficacy. J Clin Psychiatry 55(Suppl B): 122–125

Burstein ES, Ma J, Wong S et al (2005) Intrinsic efficacy of antipsychotics at human D2, D3, and D4 dopamine receptors: identification of the clozapine metabolite *N*-desmethylclozapine as a D2/D3 partial agonist. J Pharmacol Exp Ther 315: 1278–1287

Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W et al (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 162: 1351–1360

Carlsson A, Lindqvist M (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 20: 140–144

Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ (2002) EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. Am J Psychiatry 159: 109–115

Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Reyntjens AJ, Janssen PA (1985) Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. Psychopharmacology Berl 85: 329–332

Chakraborty BS, Hubbard JW, Hawes EM et al (1989) Interconversion between haloperidol and reduced haloperidol in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 37: 45–48

Chiodo LA, Bunney BS (1985) Possible mechanisms by which repeated clozapine administration differentially affects the activity of two subpopulations of midbrain dopamine neurons. J Neurosci 5: 2539–2544

Chou YH, Halldin C, Farde L (2006) Clozapine binds preferentially to cortical D1-like dopamine receptors in the primate brain: a PET study. Psychopharmacology 185: 29–35

Correll CU, Leucht S, Kane JM (2004) Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. Am J Psychiatry 161: 414–425

Davis JM, Chen N, Glick ID (2003) A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 60: 553–564

Elkes J, Elkes C (1954) Effect of chlorpromazine on the behaviour of chronically over-active psychotic patients. Br Med J 2: 560–565

Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 49: 538–544

Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B (1995) Positron emission tomography studies on D2 and 5-HT2 receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 15: 19s–23s

Farver DK (2003) Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. Expert Opin Drug Saf 2: 21–35

Geyer MA, Ellenbroeck B (2003) Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 27: 1071–1079

Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP et al (2005) A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res 80: 45–53

Gründer G, Yokoi F, Offord SJ et al (1997) Time course of 5-HT2A receptor occupancy in the human brain after a single oral dose of the putative antipsychotic drug MDL 100,907 measured by positron emission tomography. Neuropsychopharmacology 17: 175–185

Gründer G, Wetzel H, Schlösser R et al (1999) Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. Biol Psychiatry 45: 89–97

Gründer G, Vernaleken I, Benkert O (2001) Welche Eigenschaften machen ein Neuroleptikum »atypisch«? Nervenarzt 72: 833–843

Gründer G, Carlsson A, Wong DF (2003) Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. Arch Gen Psychiatry 60: 974–977

Gründer G, Landvogt C, Vernaleken I et al (2006) The striatal and extrastriatal D2/D3 receptor binding profile of clozapine in patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology 31: 1027–1035

Guttmacher MS (1964) Phenothiazine treatment in acute schizophrenia; effectiveness: the National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. Arch Gen Psychiatry 10: 246–261

Haase HJ (1961) Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und seine Beziehungen zu extrapyramidaler Symptomatik. Fortschr Neurol Psychiatr 29: 245–268

Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G, Härtter S, Sachse J, Vernaleken I, Müller MJ (2004) Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. Ther Drug Monit 26: 156–160

Hiemke C, Baumann P, Laux G, Kuss H-J (2005) Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Psychopharmakotherapie 12: 166–182
Hippius H (1999) A historical perspective of clozapine. J Clin Psychiatry 60(Suppl 12): 22–23
Hogarty GE, Goldberg SC (1973) Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. One-year relapse rates. Arch Gen Psychiatry 28: 54–64
Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM et al (2005) Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. J Clin Psychopharmacol 25: 259–261
Ichikawa J, Meltzer HY (1991) Differential effects of repeated treatment with haloperidol and clozapine on dopamine release and metabolism in the striatum and the nucleus accumbens. J Pharmacol Exp Ther 256: 348–357
Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP (1999) Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. J Am Geriatr Soc 47:716–719
Jones PB, Barnes TR, Davies L et al (2006) Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 63: 1079–1087
Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 45: 789–796
Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, Houle S (1998) 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. Am J Psychiatry 155: 921–928
Keefe RS, Bilder RM, Davis SM et al; CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Arch Gen Psychiatry 64: 633–647
Kornhuber J, Schultz A, Wiltfang J et al (1999) Persistence of haloperidol in human brain tissue. Am J Psychiatry 156: 885–890
Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA et al (2003) H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacology 28: 519–526
Lane HY, Chang YC, Liu YC, Chiu CC, Tsai GE (2005) Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 62: 1196–1204
Li Z, Huang M, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY (2005) *N*-desmethylclozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1 muscarinic receptors. Neuropsychopharmacology 30: 1986–1995
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005a) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 353: 1209–1223
Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C et al; HGDH Study Group (2005b) Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Arch Gen Psychiatry 62: 361–370
McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al (2005) Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. Schizophr Res 80: 19–32
Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM, O'Keane V (2004) Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry 184: 503–508
Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC (1989) The ratios of serotonin2 and dopamine2 affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. Psychopharmacol Bull 25: 390–392
Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J (2003a) Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 27: 1159–1172
Meltzer HY, Alphs L, Green AI et al; International Suicide Prevention Trial Study Group (2003b) Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 60: 82–91
Moghaddam B (1994) Preferential activation of cortical dopamine neurotransmission by clozapine: functional significance. J Clin Psychiatry 55(Suppl B): 27–29
Newcomer JW (2007) Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. J Clin Psychiatry 68(Suppl 1): 20–27
Oosthuizen PP, Emsley RA, Maritz JS, Turner JA, Keyter N (2003) Incidence of tardive dyskinesia in first-episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol. J Clin Psychiatry 64: 1075–1080
Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK (2004) Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. Nature Rev Drug Discov 3: 353–359
Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT (2001) Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Gen Psychiatry 58: 1161–1167
Schooler NR, Kane JM (1982) Research diagnoses for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 39: 486–487
Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K (1976) Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 261(5562): 717–719
Seeman P, Schwarz J, Chen JF et al (2006) Psychosis pathways converge via D2High dopamine receptors. Synapse 60: 319–346
Shapiro DA, Renock S, Arrington E et al (2003) Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. Neuropsychopharmacology 28: 1400–1411
Stille G, Hippius H (1971) Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptica (anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin). Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol 4: 182–191
Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J (2005) Antipsychotic drugs and QT prolongation. Int Clin Psychopharmacol 20: 243–251
Stroup TS, Alves WM, Hamer RM, Lieberman JA (2006) Clinical trials for antipsychotic drugs: design conventions, dilemmas and innovations. Nature Rev Drug Discov 5: 133–146
Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al; CATIE Investigators (2007) Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. Am J Psychiatry 164: 415–427
van Marum RJ, Wegewijs MA, Loonen AJ, Beers E (2007) Hypothermia following antipsychotic drug use. Eur J Clin Pharmacol 63: 627–631
Vernaleken I, Siessmeier T, Buchholz HG et al (2004) High striatal occupancy of D2-like dopamine receptors by amisulpride in the brain of patients with schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 7: 421–430
Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, Geddes J, Nolen WA (2005) Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev 19: CD004044
Wolkin A, Barouche F, Wolf AP et al (1989) Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. Am J Psychiatry 146: 905–908
Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA et al (1997) Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. Am J Psychiatry 154: 782–791

30 Anxiolytika und Hypnotika

Hartmut Lüddens und Klaus Wiedemann

30.1 Überblick

30.1.1 Geschichte der Anxiolytika und Hypnotika

Schon zu Urzeiten gebrauchten Menschen natürliche und artifizielle Mittel zur Anxiolyse und als Hypnotika. So ist bekannt, dass schon die Sumerer vor mehr als 7000 Jahren Opium benutzten, wenn vielleicht auch mehr als Analgetikum oder für kultische Handlungen. Die ersten schriftlichen Rezepte des Bierbrauens sind von 3500 v. Chr. auf einem ägyptischen Papyrus überliefert, während die entsprechenden Reinheitsgebote schon aus babylonischer Zeit bekannt sind. Es kann davon ausgegangen werden, dass Bier zwar im Wesentlichen als ein Nahrungsmittel galt, es aber auch wegen seiner anxiolytischen und hypnotischen Eigenschaften geschätzt wurde.

Da sie sich auf einem kontinuierlichen Wirkspektrum befinden, lassen sich **Sedierung** – d. h. beruhigende und entspannende Effekte – und **Schlafinduktion** nur unzureichend differenzieren. Biologisches Wirkprinzip – und daher allen Sedativa und Hypnotika gemeinsam – ist die Minderung der Aktivität des Zentralnervensystems (ZNS), was sich auch in einer generalisierten Reduktion des Metabolismus nach Gabe dieser Substanzen niederschlägt. Erst vor wenigen Jahren wurde der molekulare Wirkort anästhetischer Medikamente, die ebenfalls die Aktivität des ZNS verringern, von dem ihrer sedativ-hypnotischen Effekte unterscheidbar. Auch erst seit einigen Jahren gibt es Hinweise darauf, dass sich anxiolytische von sedativ-hypnotischen Wirkungen pharmakologisch trennen lassen müssten (▶ 30.2.1, Benzodiazepinrezeptorliganden). Allerdings sind rein anxiolytisch wirksame Medikamente ohne sedative Nebenwirkungen noch in der Entwicklung und weder experimentell oder gar klinisch einsetzbar. Offensichtlich ist der umgekehrte Beweis, dass eine Substanz sedativ-hypnotisch wirkt, ohne anxiolytisch zu sein, vom Ansatz her schwer zu führen.

Schon 1832 synthetisierte Justus von Liebig **Chloralhydrat**. Es war somit das erste synthetische Hypnotikum, das 1869 als Schlafmittel in Deutschland eingeführt wurde. Obwohl immer noch verschrieben, wird es doch seit vielen Jahrzehnten zunehmend von neueren Substanzklassen verdrängt, die eine erheblich größere therapeutische Breite besitzen. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts kamen **Bromide** als Hypnotika in Gebrauch, die um 1900 innerhalb kurzer Zeit von den **Barbituraten** (▶ 30.2.1, $GABA_A$-Rezeptoren und Barbiturate) verdrängt wurden. Erst 1957, mit Einführung der **Benzodiazepine**, stehen in diesem Anwendungsbereich Mittel zur Verfügung, die in ihrer Wirkung vorhersehbar sind und bei Überdosierung nicht zu schweren Intoxikationen bis zum Tod führen.

30.1.2 Kontinuum von Anxiolyse und Sedation zum Schlaf

Eine sedative Substanz reduziert die Aktivität und die Erregung und beruhigt. Eine hypnotische Substanz macht dagegen schläfrig und ruft einen Zustand hervor, der dem natürlichen Schlaf ähnelt oder ihn erleichtert. Dieser aber kann leicht wieder zum Wachzustand zurückführen, sodass dadurch der Unterschied zu generellen Anästhetika gegeben ist. Im Vergleich dazu gibt es pharmakologisch keine klaren Grenzen zwischen sedativer und anxiolytischer Wirkung, was sich schon aus der Beschreibung der erwünschten sedativen Wirkung ergibt: Verminderte Erregung und erhöhte Beruhigung sind gleichbedeutend mit verminderter Angst. Andererseits ist eine hypnotische Wirkung bei gleichzeitigem Erhalt des Erregungszustands und der Unruhe nicht vorstellbar, sodass zumindest phänomenologisch von einem Kontinuum auszugehen ist.

30.2 Neurobiologische Grundlagen

30.2.1 $GABA_A$-Rezeptoren

Exzitation und Inhibition sind die beiden grundlegenden Prozesse der neuronalen Kommunikation. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die meisten neuronalen Hirnzellen die entsprechenden Rezeptoren in ihre Zelloberfläche inserieren. Ein Subtyp von γ-Aminobuttersäurerezeptoren, $GABA_A$-Rezeptoren, vermittelt den größten Teil der **inhibitorischen Neurotransmission im Gehirn**. Dies schlägt sich auch darin nieder, dass der Energieverbrauch des Gehirns invers mit der Aktivierung durch $GABA_A$-Agonisten korreliert. Die $GABA_A$-Rezeptoren sind in jüngerer Zeit auch ursächlich mit Veränderungen kognitiver Prozesse im Alter und pathologischen Zuständen, insbesondere verschiedenen Formen der Epilepsie, in Verbindung gebracht worden, die oft auf eine reduzierte GABAerge Transmission mit unterschiedlichen molekularen Mechanismen zurückzuführen sind.

Viele Substanzen, die mit dem $GABA_A$-Rezeptor interagieren, werden klinisch angewandt, um u. a. Angstzustände, Schlafstörungen und die oben erwähnten Epilepsien zu behandeln, obwohl viele dieser Therapien Risiken in sich bergen. So ist z. B. die Behandlung der generalisierten Angststörung mit **Benzodiazepinen** (BZ) oft mit Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung sowie anschließender Entzugssymptomatik verbunden (▶ 30.3.1). Es stellt sich daher die grundsätzliche Frage, ob es überhaupt GABAerge Substanzen mit einem breiten Wirkspektrum geben kann, die frei von jeglichem Abhängigkeitspotenzial sind.

Struktur

$GABA_A$-Rezeptoren gehören zur Superfamilie der **ligandengesteuerten Ionenkanäle** (Schofield et al. 1987) und sind charakterisiert durch den heteropentameren Aufbau des integralen Ionenkanals. Wesentliche gemeinsame Merkmale aller $GABA_A$-Rezeptoruntereinheiten, aber auch der anderen zur Superfamilie gehörenden Proteine ($GABA_C$-, 5-HT_3-, Glycin- und die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren), sind die vier Transmembranregionen (TM) und die so genannte Cysteinschleife im N-terminalen, extrazellulären Bereich. Das letztere Merkmal wird herangezogen, um diese Rezeptoren strukturell unter dem Begriff **Cys-loop-Rezeptoren** zusammenzufassen. Besonders der intrazelluläre Bereich zwischen TM3 und TM4 variiert selbst zwischen ansonsten hoch sequenzidentischen Untereinheiten wie z. B. den $GABA_A$-Untereinheiten α_1 und α_2 (Tab. 30.1).

Noch vor knapp 20 Jahren wurde angenommen, dass sich nur zwei verschiedene Proteine an der Bildung des Rezeptorkanals beteiligen (Sigel et al. 1983). Allerdings hatte sich schon fünf Jahre zuvor die **Vielfalt der $GABA_A$-/BZ-Rezeptoren** in biochemischen Analysen angedeutet (Sieghart u. Karobath 1980), und dies konnte in den späteren Jahren mit molekularbiologischen Techniken eindrucksvoll bestätigt und ausgeweitet werden: Ausgehend von den Proteinsequenzen der ersten beiden Untereinheiten α und β, die durch Affinitätschromatographie aufgereinigt wurden, wurden mit molekularbiologischen Verfahren zunächst die α-Untereinheiten (α_1–α_6), die β-Untereinheiten (β_1–β_3) und die γ-Untereinheiten (γ_1–γ_3) identifiziert. In größeren zeitlichen Abständen wurden die δ-, die drei ρ-, die θ- und die π-Untereinheiten kloniert, die alle von individuellen Genen kodiert werden. Innerhalb der Klassen α, β, γ zeigen die Untereinheiten eine Sequenzidentität von 70%, zwischen den Klassen beträgt sie ca. 30% (Shivers et al. 1989). Die Varianz wird zusätzlich noch durch Splicevarianten erhöht, z. B. für die α_6-, β_2- und γ_2-Untereinheiten (s. Jin et al. 2004).

Wie neueste Untersuchungen an NMDA-Rezeptoren, die zwar auch ligandengesteuert sind, aber nicht zur engeren Familie der Cys-loop-Rezeptoren gehören, zeigen, kann die Insertionsrate von aktiven Kanälen über die Anzahl der verschiedenen Spliceformen gesteuert sein. Diese Ergebnisse könnten insbesondere für die Variante der α_6-Untereinheit und die so genannte γ_2XL-Form wichtig sein, da beide funktionell inaktiv sind. Die Rezeptoren können weiterhin durch posttranslationale Modifikationen, wie z. B. Phosphorylierungen (s. unten), im Detail der Struktur, insbesondere aber der Funktion geändert werden.

Die Untereinheiten ρ_{1-3} zeigen ähnliche strukturelle Merkmale zu und Sequenzidentität mit den vorgenannten Untereinheiten. Da sie aber insensitiv sind gegenüber Bicucullin, dem prototypischen, kompetitiven $GABA_A$-Antagonisten (Johnston et al. 1975; Nistri u. Sivilotti 1985), wurden sie als Picrotoxinin-sensitive $GABA_C$-Rezeptoruntereinheiten klassifiziert. Neuere Bestrebungen gehen in die Richtung, die $GABA_A$- und $GABA_C$-Rezeptoren gemeinsam als **ionotrope $GABA_i$-Rezeptoren** zu bezeichnen und sie den **metabotropen $GABA_m$** (vormals $GABA_B$) gegenüberzustellen.

Tab. 30.1. Genlokalisation und Gencluster der $GABA_A$-Rezeptoruntereinheiten[a]

Chromosom	Untereinheit
1p36	δ
3q11–q13	ρ_3
4p12	α_2, α_4, β_1, γ_1
5q33–q34	π
5q34	α_1, α_6, β_2, γ_2
6q14–q21	ρ_1, ρ_2
15q11–q13	α_5, β_3, γ_3
Xq28	α_3, θ, ε

[a] Die Information wurde der Gendatenbank *www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez* entnommen

Rolle der Untereinheitenphosphorylierung

Wie bei den meisten Proteinen spielen auch bei den $GABA_A$-Rezeptoren **Phosphorylierung und Dephosphorylierung** eine bedeutende regulatorische Rolle. Konsensussequenzen für verschiedene Kinasen, z. B. Proteinkinase C (PKC), verschiedene Tyrosinkinasen, Ca^{2+}/Calmodulin-abhängige Kinase und cAMP-abhängige Kinase (Boehm et al. 2004b; Brandon et al. 1999; Churn et al. 2002; Dunne et al. 1998; Kirkness et al. 1989) sind im großen intrazellulärem Bereich zwischen TM3 und TM4 zu finden (Abb. 30.1). Die große Diversität innerhalb dieses Aminosäureabschnitts bringt es mit sich, dass sich auch die Untereinheiten einer Klasse in Bezug auf potenzielle Phosphorylierungen unterscheiden. Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen sind sie u. a. bei der Regulation der Assemblierungsmaschinerie und der Höhe des GABA-induzierten Stroms beteiligt.

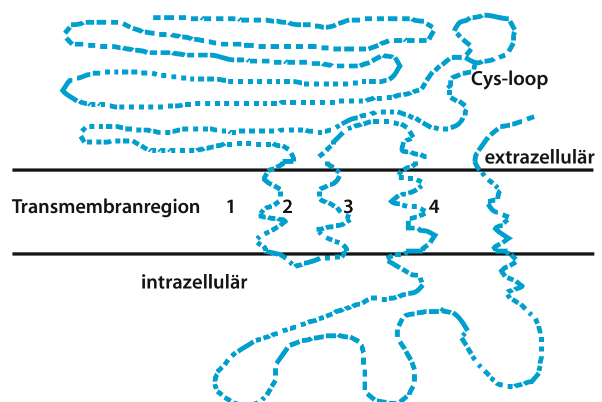


Abb. 30.1. $GABA_A$-Rezeptoruntereinheit mit extrazellulären aminoterminalen und carboxyterminalen Enden, Cys-loop- und den Transmembranregionen 1–4

So werden z. B. die drei β-Untereinheiten durch Kinasen unterschiedlich phosphoryliert, wodurch der Gesamtkomplex des Rezeptors in seiner Aktivität moduliert wird. Das bedeutet, dass die durch diese Rezeptoren beeinflusste neuronale Erregbarkeit sowohl von der Aktivierung und Hirnverteilung der Kinasen als auch von der Verfügbarkeit der Untereinheiten abhängt: Die Aktivierung wird durch cAMP-abhängige Kinase erhöht (β_3-enthaltende Rezeptoren), erniedrigt (β_1-enthaltende Rezeptoren) oder bleibt konstant (β_2-enthaltende Rezeptoren) (McDonald et al. 1998), während PKC alle drei Untereinheiten an äquivalenter Position phosphoryliert (Brandon et al. 2002).

Benzodiazepinrezeptorliganden

Entwicklungs- und Anwendungsgeschichte

Mitte der 1950-er Jahre synthetisierte Leo Sternbach das erste Benzodiazepin, **Chlordiazepoxid**, das als Hydrochlorid vermarktet wurde. Erstaunlicherweise war diese Synthese nicht gezielt, sondern eher zufällig: Die Ausgangssubstanzen sollten möglichst unbearbeitet sein, leicht zugänglich, für einen Chemiker interessant und – wie üblich für diese Art Suchstrategie – große Möglichkeiten für Variationen und Transformationen bieten. Die Wahl fiel auf potenzielle **Vorläufersubstanzen von Azofarbstoffen.** Eine dieser Substanzen stellte sich als potentes Muskelrelaxans, Sedativum und Antikonvulsivum dar, deren markante Benzodiazepinstruktur aus einem mit einem Benzolring fusionierten Diazepin erst einige Zeit später von Sternbach selbst aufgezeigt werden konnte.

Trotz der ersten irrigen Annahme über die Struktur war die Wahl der Ausgangssubstanz im Hinblick auf die Substitutionsmöglichkeiten ideal: Allein auf dem deutschen Markt sind noch heute über 20 verschiedene Benzodiazepinabkömmlinge im Handel. Die meisten von ihnen haben qualitativ ähnliche Effekte, unterscheiden sich aber hinsichtlich ihrer quantitativen Daten, d. h. im Wesentlichen in ihrer Pharmakokinetik.

Schon kurz nach ihrer Einführung 1960 für den oralen Gebrauch schnellten die Verkaufszahlen für die ersten Benzodiazepine nach oben und verdrängten die meisten der sich bis dahin auf dem Markt befindlichen Anxiolytika und Sedativa. Dies beruhte hauptsächlich auf der guten Verträglichkeit dieser Substanzen und ihrer Sicherheit im Vergleich zu den anderen bis dahin bekannten Hypnotika und Anxiolytika. In den USA wurde z. B. Diazepam 1978 das meistverordnete Medikament, ging aber infolge der weiter unten beschriebenen, auch in der Allgemeinpresse veröffentlichten schweren Nebenwirkungen in den Jahren danach auf etwas mehr als die Hälfte zurück, um dann auf diesem Niveau konstant zu verbleiben.

Nach einer 1990 veröffentlichen Untersuchung der *American Psychiatric Association Benzodiazepine Task Force* nahmen in den USA 11–15% der gesamten Bevölkerung Benzodiazepine ein. 80% von ihnen nahmen jeden Tag eine Tablette über weniger als vier Monate ein, 67% für weniger als einen Monat, aber 15% für länger als ein Jahr, meist im Einverständnis mit ihrem Arzt.

Wirkmechanismus

Allen Liganden der Benzodiazepinrezeptoren (BZL) gemeinsam ist die **allosterische Modulation der durch GABA vermittelten Funktion.** Ihnen fehlt jede intrinsische Aktivität, d. h., in Abwesenheit von GABA kann sich durch diese Liganden der inhärente Cl^{-}-Kanal nicht öffnen. Dies hat zweierlei Konsequenzen:

1. Die BZL sind selbst bei starker Überdosierung und in Abwesenheit weiterer GABAerger Substanzen, insbesondere Ethanol und Barbiturate, relativ ungefährlich, da sie nur eine bestehende GABAerge Inhibition verstärken.
2. Die Effizienz der BZL ist invers korreliert mit der natürlichen GABAergen Aktivität, d. h., je geringer die effektive GABA-Konzentration in den $GABA_A$-Rezeptoren, desto höher ist der Wirkungsgrad der BZL oder umgekehrt. Für die gleiche Effizienz der Kanalöffnung wird eine geringere GABA-Konzentration benötigt (Abb. 30.2).

Drei Verständnisprobleme tauchen hierbei auf:

1. Es gibt nicht nur BZL, die den GABA-induzierten Strom verstärken (positive Modulatoren), sondern auch negative Modulatoren. Auf den alten Begriff der Agonisten und der inversen Agonisten sollte man verzichten, da es sich bei den BZL nicht im biologischen

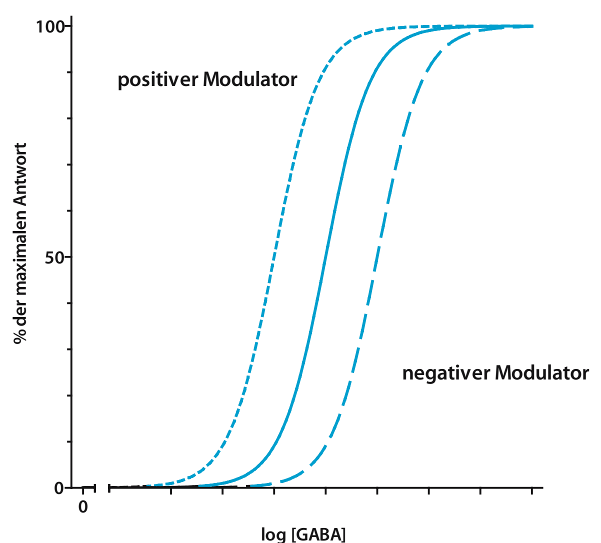


Abb. 30.2. Verschiebung der Dosis-Antwort-Kurve (*durchgezogene Linie*) nach links durch einen positiven (*kurze Striche*) und nach rechts durch einen negativen (*lange Striche*) Modulator des BZL-Typs. Deutlich wird die asymptotische Annäherung aller drei Kurven bei maximaler GABA-Konzentration

Sinne um Agonisten handelt (s. oben). Diese haben nicht nur auf molekularer Ebene die gegenteilige Wirkung der positiven Modulatoren, sondern auch auf der Verhaltensebene. Allerdings ist bisher noch keine Substanz dieser Gruppe für therapeutische Zwecke zugelassen. Im Gegensatz dazu ist ein Nullmodulator auf dem Markt – **Flumazenil**, der sowohl die Wirkung der positiven als auch die der negativen Modulatoren hemmt.

2. Es existiert ein Kontinuum von positiven zu negativen Modulatoren über die Nullmodulatoren, d. h., es existieren volle positive Modulatoren neben partiellen positiven Modulatoren (Abb. 30.3) ebenso wie volle und partielle negative Modulatoren.
3. Die Begriffe (partieller) positiver und (partieller) negativer Modulator sind abhängig vom Rezeptortyp, an den die BZL binden, d. h., ein BZL kann an einen $GABA_A$-Rezeptorsubtyp binden und ein voller negativer Modulator sein, einen zweiten Subtyp nicht erkennen und beim dritten als partieller positiver Modulator wirken. Als Beispiel sei hier Ro15-4513 genannt, das Azidoderivat von Flumazenil, das ein voller negativer Modulator auf $\alpha_1\beta_j\gamma_2$-Rezeptoren ist, aber den GABA-induzierten Strom von $\alpha_6\beta_2\gamma_2$-Rezeptoren positiv beeinflusst.

Trotz ihrer weiten Verbreitung haben die meisten BZL und alle BZ eine Reihe von **Nebenwirkungen**, die zu dem oben erwähnten Einbruch der Verschreibungen führte, nachdem sie Stück für Stück bekannt wurden. Als die bedeutsamsten und schwerwiegendsten sind die **Toleranzentwicklung** und das **Abhängigkeitspotenzial** der BZ zu nennen, nachrangig sind die Nebenwirkungen der Amnesie und der Muskelrelaxation. Einschränkend muss aber angemerkt werden, dass nicht alle der Nebenwirkungen unter allen Bedingungen unerwünscht sind. So ist die muskelentspannende und amnestische Wirkung der BZ bei bestimmten Indikationen in dieser Kombination erwünscht, z. B. bei schmerzhaften Eingriffen. In der Regel wird aber eine angstlösende Wirkung ohne Sedierung oder gar Amnesie und Muskelrelaxation das therapeutische Ziel sein. Daraus folgt der Wunsch, **Substanzen mit einem engeren Wirkspektrum** zu erhalten.

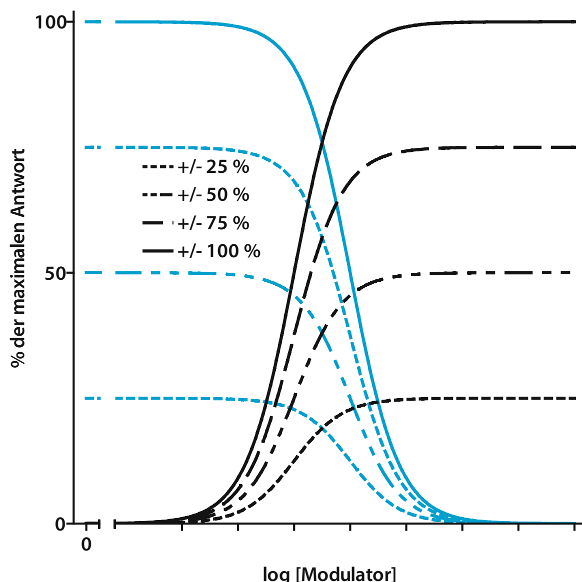


Abb. 30.3. Relative Effekte positiver (*blau*) und negativer (*schwarz*) Modulatoren mit Aktivitäten von 25, 50, 75 und 100% auf die GABA-Antwort. Trotz gleicher angenommener Affinität können die biologischen Effekte stark variieren

Lange Zeit war der Weg dahin umstritten, da es zwei konkurrierende **Hypothesen** gab:

- Die eine, maßgeblich von Willi Haefely beeinflusste Hypothese besagt, die unterschiedlichen Wirkungen der BZL hingen von der intrinsischen Effizienz der Liganden ab, sodass dementsprechend nur volle positive Modulatoren (s. oben) wie z. B. Diazepam das gesamte Wirkspektrum hervorrufen könnten, während partielle positive Modulatoren lediglich anxiolytisch wirkten.
- Die andere Hypothese ging von einer **Vielfalt verschiedener Rezeptoren** aus, die für die einzelnen Wirkaspekte verantwortlich seien.

Alle Befunde der letzten 15 Jahre deuten auf die Richtigkeit der zweiten Hypothese.

BZL-reaktive $GABA_A$-Rezeptoren

Die eingangs erwähnte Vielfalt der $GABA_A$-Rezeptoren schränkt sich wieder ein, wenn nur BZL-reaktive $GABA_A$-Rezeptoren betrachtet werden, denn nur $GABA_A$-Rezeptoren, die neben einer α- und einer β-Untereinheit noch eine γ_2- oder γ_3-Untereinheit besitzen, erkennen Benzodiazepine mit einer physiologisch relevanten Affinität. Da von den β-Untereinheiten in einem $GABA_A$-Rezeptorkomplex kein wesentlicher Einfluss auf die Affinität, Spezifität oder Selektivität von BZL ausgeht und zwischen den beiden Splicevarianten der γ_2-Isoform bisher kein Unterschied bezüglich dieser Parameter detektiert wurde, sind 6 × 2 = 12 verschiedene $GABA_A$-Rezeptoren denkbar, die eine BZ-Wirkung vermitteln. Da aber die γ_3-Untereinheit im Vergleich zur γ_2-Form eher selten vorkommt, hat die überwiegende Zahl aller BZL-sensitiven $GABA_A$-Rezeptoren **die Form** $\alpha_i\beta\gamma_2$ (i = 1–6) (McKernan u. Whiting 1996). Von diesen sechs Untereinheitenkompositionen sind die Rezeptoren $\alpha_4\beta\gamma_2$ und $\alpha_6\beta\gamma_2$ gegenüber den klinisch verwendeten BZL außer Flumazenil insensitiv, sodass letztendlich alle bisher beobachtbaren BZL-Effekte hauptsächlich, wenn nicht ausschließlich, auf $\alpha_1\beta\gamma_2$, $\alpha_2\beta\gamma_2$, $\alpha_3\beta\gamma_2$ und $\alpha_5\beta\gamma_2$ zurückzuführen sind.

Daraus folgt, dass es im Wesentlichen die **Verteilung der α-Untereinheiten** ist, die den Ort der BZL-Wirkung bestimmt. Während die häufigste dieser Untereinheiten, α_1, nahezu ubiquitär im gesamten Gehirn vorkommt, sind

die mRNA-Spezies für die α_2-, α_3- und α_5-Untereinheiten wesentlich seltener und räumlich begrenzter im Gehirn zu finden (Wisden et al. 1992). So dominiert die α_2-Untereinheit im Striatum, in der Amygdala und in einigen Bereichen des Hypothalamus, sie ist aber auch häufiger als α_1 in verschiedenen Arealen des Hippokampus. Auffällig oft ist die α_2-mRNA zusammen mit der mRNA für die β_3-Untereinheit zu finden. Gleiches gilt für die entsprechenden Proteine. Die α_3-mRNA ist relativ stark in den Schichten V und VI des Neokortex und im Claustrum zu detektieren, aber nur in geringer Konzentration in vielen anderen Hirnarealen zu finden. Im Gegensatz dazu sind nur geringe Mengen der α_5-Untereinheit in den meisten Hirnbereichen nachzuweisen; sie stellt aber einen gewichtigen Anteil der α-GABA$_A$-Untereinheiten-mRNA im Hippokampus.

Da in allen diesen Hirnbereichen jeweils auch eine der β-mRNA-Spezies und die γ_2-mRNA zu finden sind, können diese α-Untereinheiten zumindest theoretisch für BZL-respondierende GABA$_A$-Rezeptoren stehen. In der Tat sind durch immunzytochemische Untersuchungen die Proteine dieser α-Untereinheiten (Pirker et al. 2000) und mit spezifischen Ligandenautoradiographien die $\alpha_1\beta_j\gamma_2$- und die $\alpha_5\beta_j\gamma_2$-Rezeptoren (Benavides et al. 1988; Ruano et al. 1993; Sur et al. 1999) in den entsprechenden Bereichen nachgewiesen worden, sodass die zwar obsolete, aber noch gelegentlich auftauchende Nomenklatur für die BZ-Rezeptoren vom Typ I geklärt werden konnte: Deren pharmakologische Eigenschaften stimmen mit denen der $\alpha_1\beta_j\gamma$-Rezeptoren überein, während die Typ-II-Rezeptoren für die Summe der $\alpha_{2/3/5}\beta_j\gamma_2$-Rezeptoren stehen (Pritchett et al. 1989).

30

Wirkungen

Wie die unterschiedliche Verteilung der α-Untereinheiten erahnen lässt, vermitteln die verschiedenen GABA$_A$-Rezeptoren unterschiedliche Wirkungen. Schon seit der Markteinführung von **Zolpidem** wird vermutet, dass die $\alpha_1\beta_j\gamma$-Rezeptoren **sedative** Eigenschaften vermitteln, da diese Substanz eine ausgeprägte Selektivität für diesen Rezeptortyp zeigt (Arbilla et al. 1986), während sie auf $\alpha_{2/3}\beta_j\gamma_2$ (j = 1–3) nur mit einer zehnfach verminderten Affinität und auf alle anderen GABA$_A$-Rezeptoren überhaupt nicht wirkt. Die mit anderen BZL assoziierten Wirkungen wie anterograde Amnesie, Anxiolyse und Muskelrelaxation werden über die Rezeptoren des Typs $\alpha_1\beta_j\gamma_2$ nicht oder kaum angesprochen. Diese Vermutung wurde in einer Reihe von Experimenten eindrucksvoll bestätigt.

Schon früh nach der Klonierung der ersten GABA$_A$-Rezeptoren wurde erkannt, dass eine einzelne Aminosäure in den α-Untereinheiten eng mit der Fähigkeit zusammenhängt, klinisch relevante BZL zu binden (Wieland et al. 1992), da ein Austausch dieser Aminosäure (z. B. Histidin zu Arginin an Position 101 der reifen α_1-Untereinheit) zu **Diazepam-insensitiven Rezeptoren der Form** $\alpha_i\beta_j\gamma_2$ (i = 1–6; j = 1–3) führt. Dieser Umstand bildete die Grundlage für die Herstellung transgener Mäuse, deren α_1-Untereinheit nicht mehr auf Diazepam reagiert (McKernan et al. 2000; Rudolph et al. 1999). In diesen Tieren hat Diazepam zwar noch die anxiolytische und muskelentspannende Wirkung, aber keine sedativen und amnestischen Effekte mehr. Die antikonvulsive Wirksamkeit von Diazepam ist in diesen Tieren herabgesetzt.

Insgesamt haben die Ergebnisse dieser Untersuchungen bezüglich der Sedation und Hypnose wenig widersprüchliche Ergebnisse ergeben, sondern deuten alle im Wesentlichen auf eine essenzielle Beteiligung der α_1-Untereinheit, unter Mitwirkung der meisten anderen α-Varianten, in der Vermittlung der BZL-Wirkung hin. Im Gegensatz dazu wird die ursprünglich postulierte Ausschließlichkeit der BZL-induzierten Anxiolyse durch α_2-enthaltende Rezeptoren zunehmend in Frage gestellt. Zunächst kamen noch zusätzlich α_3-enthaltende Rezeptoren in Betracht, jetzt werden auch α_5-enthaltende Rezeptoren als Vermittler der Anxiolyse diskutiert. Möglicherweise ist vielleicht nicht die α-Variante in einem Rezeptor für die Vermittlung der Anxiolyse die alles bestimmende Variable, sondern es trägt die exakte zelluläre Lokalisation der Genexpression eines wie auch immer gearteten BZL-responsiven Rezeptors wesentlich zur Anxiolyse bei.

GABA$_A$-Rezeptoren und Barbiturate

Das erste synthetische Mittel zur Schlafinduktion wurde 1903 in Form der **Diethylbarbitursäure** (Barbital) durch Emil Fischer eingeführt: Es wurde zuerst allein von Merck Darmstadt und dann zusammen mit Bayer Leverkusen vertrieben und fand relativ schnell wegen der sedativen und hypnotischen Eigenschaften Verbreitung in der klinischen Medizin. Das 1912 eingeführte **Phenobarbital** besitzt neben den sedativen und hypnotischen Wirkungen auch potente antikonvulsive Eigenschaften, die es auch heutzutage noch zu einem Mittel der Wahl bei epileptischen Erkrankungen machen. Aufgrund des Erfolgs dieser Barbiturate wurden weit über 2000 Derivate dieser Substanzklassen synthetisiert, von denen weltweit noch immer 20 in klinischer Anwendung sind. Während sich die meisten nur unwesentlich in ihrer Wirkung unterscheiden, variieren sie in der Dauer und Effizienz ihrer Wirkung.

Wirkungen

Barbiturate haben einen breiteren und stärken Effekt als alle anderen Sedativa. Ihre Wirkstärke reicht von schwacher Inhibition der neuronalen Transmission, die sich in milder Sedierung äußert, bis hin zur generellen Anästhesie. In niedriger Dosierung wirken einige Barbiturate beruhigend, was sowohl zur Behandlung von Schlaflosigkeit als auch in der antikonvulsiven Therapie ausgenutzt wird, während sie in etwas höheren Dosen Eu-

phorie hervorrufen können. Noch höhere Konzentrationen führen zur Anästhesie. Wie der Gebrauch der meisten BZL führt auch der der Barbiturate zur Toleranzentwicklung und körperlichen Abhängigkeit. Im Gegensatz zu den Benzodiazepinen ist bei ihnen die Gefahr einer **potenziell tödlichen Überdosierung** vorhanden, sodass sie nur noch selten verschrieben werden.

Bei geringen Konzentrationen potenzieren Barbiturate allosterisch den **GABA-induzierten Cl^--Einstrom** in die Zelle, indem sie die Affinität des Rezeptors für GABA erhöhen und gleichzeitig die Öffnungszeit des GABA-aktivierten Kanals verlängern (Study u. Barker 1981). Bei höheren Konzentrationen öffnen Pentobarbital und andere Barbiturate den Kanal unabhängig von der Anwesenheit von GABA. Diesem Effekt ist vermutlich die Toxizität der Barbiturate zuzuschreiben. In vitro inhibieren noch höhere Konzentrationen an Barbituraten den GABA-Strom (Thompson et al. 1996). Aus offensichtlichem Grund kann der letzte Bereich in vivo nicht erreicht werden.

Die ersten beiden Funktionen sind eng mit Aminosäuren nahe der zweiten Transmembranregion in den β-Untereinheiten der $GABA_A$-Rezeptoren verbunden (Birnir et al. 1997; Serafini et al. 2000), sodass diese Region als Pharmakophore der Barbiturate vermutlich nicht in Frage kommt.

$GABA_A$-Rezeptoren und Ethanol

Wie eingangs erwähnt, ist Ethanol eines der ältesten Anxiolytika und Hypnotika, aber aus allgemein bekannten Gründen klinisch nicht generell einsetzbar. Die anxiolytischen und hypnotischen Effekte von Ethanol ähneln in vieler Hinsicht denen von BZL wie Diazepam. Trotz vieler Ansätze ist aber der molekulare Wirkort geringer Konzentrationen von Ethanol immer noch unbekannt, auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass, wie für die BZL, unterschiedliche $GABA_A$-Rezeptoren die verschiedenen Ethanoleffekte vermitteln (Boehm et al. 2004a). Zwar ist die δ-**Untereinheit** in den letzten Jahren als eine Schlüsseluntereinheit der Alkoholwirkung beschrieben worden (Hanchar et al. 2005; Wallner et al. 2003), es bleibt dabei aber unklar, inwieweit präsynaptische Effekte von Ethanol die GABA-Freisetzung aus den Golgi-Zellen beeinflussen (Carta et al. 2004), und es ist zu erklären, warum δ-defiziente Mäuse zwar verändertes Trinkverhalten, aber keine veränderte Ethanolsensitivität in Bezug auf Anxiolyse und Toleranzentwicklung zeigen (Mihalek et al. 2001).

$GABA_A$-Rezeptoren und Meprobamat

Meprobamat ist eine der ersten Substanzen mit einem anxiolytischem Wirkprofil. Allerdings ist nicht geklärt, ob sich der angstlösende Efekt von der sedierenden Wirkung mechanistisch unterscheidet. Da Meprobamat ein hohes Suchtpotenzial hat, seine Nebenwirkungen auch ansonsten in vieler Hinsicht denen der klassischen BZL ähneln und eine recht enge therapeutische Breite vorliegt, wird sie nur noch selten angewandt. Mit einiger Wahrscheinlichkeit wirkt es auch über die **$GABA_A$-Rezeptoren** (Rho et al. 1997), da seine Effekte in vitro durch Bicucullin und Picrotoxinin blockiert werden konnten. Wie bei den Barbituraten hat auch Meprobamat bei hohen Konzentrationen eine GABA-unabhängige Wirkung auf die $GABA_A$-Rezeptoren, mit der sich die enge therapeutische Breite erklären lässt. Meprobamat ist auch der aktive Metabolit von Carisoprodol, einem Muskelrelaxans, sodass entsprechende Nebenwirkungen auch bei der Gabe dieser Substanz zu beobachten sind (Bailey u. Briggs 2002; Bramness et al. 2004; Reeves et al. 2004).

30.2.2 Andere in Anxiolyse involvierte Wirkorte

Während die direkte Beteiligung der $GABA_A$-Rezeptoren an Angstverhalten unumstritten ist, ist die Sachlage für Wirkorte anderer Substanzen nicht ganz so eindeutig. Gemeinsam ist diesen – und das im Unterschied zu den $GABA_A$-Rezeptoren – dass die Wirkung nur verzögert einsetzt. Auch wenn das nicht als ein Zeichen für einen Plazeboeffekt gedeutet werden darf, so ist doch mit Sicherheit von einer indirekten Wirkung auszugehen, die allerdings in ein gemeinsames Ziel münden kann. In diese Kategorie gehören z. B. Substanz P und Cholecystokinin, die aber klinisch keine weitere Bedeutung haben. Im Gegensatz dazu werden bestimmte serotonerge Substanzen und Antidepressiva auch klinisch eingesetzt.

Serotonerge Substanzen

Aus der Vielzahl der Serotoninrezeptoren heben sich zwei Subtypen heraus, für die es besonders starke Hinweise auf eine **Beteiligung an der Anxiolyse** gibt:
- die $5\text{-}HT_3$-Rezeptoren und
- die $5\text{-}HT_{1A}$-Rezeptoren.

Erstere gehören mit den $GABA_A$-Rezeptoren zur Superfamilie der Cys-loop-Rezeptoren, Letztere zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

Beide Rezeptorsubtypen sind in ihrem Vorkommen nicht auf das ZNS beschränkt, sondern finden sich auch im autonomen Nervensystem und in sensorischen Neuronen. Im Gehirn kommen beide Subtypen sowohl im Hippokampus und in Teilen der Amygdala vor – Regionen, die in die Regulation von Emotionen einschließlich **Angst** involviert sind. Ebenfalls für die $5\text{-}HT_3$- und die $5\text{-}HT_{1A}$-Rezeptoren gilt, dass insbesondere Tiermodelle, in denen diese Rezeptoren nicht exprimiert werden, ihre jeweilige Rolle als ein Glied in der Kette der Angst untermauern (Bhatnagar et al. 2004; Kelley et al. 2003; Parks et al. 1998). Einschränkend ist zu bemerken, dass der nur

langsam einsetzende Effekt von Buspiron, einem Antagonisten, der mehr oder weniger für 5-HT_{1A} spezifisch ist, eher für die oben beschriebene indirekte als für eine akute Rolle dieser Rezeptoren bei der Angst spricht. Andererseits gibt es Hinweise, dass zumindest 5-HT_3-Antagonisten ihre anxiolytische Wirkung über eine gemeinsame Endstrecke mit den BZL ausüben.

30.2.3 Antidepressiva

Unter der Bezeichnung Antidepressiva verbirgt sich eine äußerst heterogene Gruppe von Substanzen, die nur aufgrund ihrer Wirkung zusammengefasst werden. Diese kann allgemein mit einer **Veränderung der Konzentration von Katecholaminen oder Serotonin** beschrieben werden, die längerfristig zu einer Veränderung nachfolgender Rezeptorkonzentrationen und Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führt.

Die **anxiolytische Wirkung** trizyklischer Antidepressiva ist eindeutig belegt. Allerdings ist bei ihnen, wie bei den Liganden der Serotoninrezeptoren, eine Wirklatenz zu beobachten, sodass auch hier eher von einem indirekten als einem direkten Effekt auf einen in die Entstehung von Angsterkrankungen involvierten Regelkreis auszugehen ist. Gegenüber den klassischen BZL haben Antidepressiva den Vorteil, dass sie über längere Zeit verabreicht werden können, ohne die Gefahr einer Substanzabhängigkeit zu provozieren.

30

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Die **pharmakodynamischen Effekte** der Benzodiazepinrezeptorliganden lassen sich bis auf die chemisch unterschiedliche Gruppe der $\alpha_1\beta_j\gamma_2$-Rezeptorliganden (sog. »Z-Liganden«: Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon) hauptsächlich in ihrer Wirkdauer, weniger in ihren anxiolytischen, sedierenden, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Hauptwirkungen unterscheiden (Übersicht). Die **pharmakokinetischen Besonderheiten** wichtiger Benzodiazepine sind in Tab. 30.2 angegeben. Zur Wirkdauer ist zu berücksichtigen, dass eine Vielzahl von Benzodiazepinen zu aktiven Metaboliten verstoffwechselt wird: von klinischer Bedeutung sind ohne aktive Metabolite v. a. Lorazepam und Oxazepam.

Die wichtigsten **pharmakokinetischen** Parameter häufig eingesezter BZL sind in Tab. 30.2 dargelegt und differieren v. a. in der Eliminationshalbwertszeit.

Interaktionen

Mögliche Interaktionsrisiken außer einer wechselseitigen Beeinflussung der Resorption und Plasmaeiweißbindung bestehen pharmakodynamisch relevant in der Klinik mit

- Ethanol,
- Antipsychotika,
- Antidepressiva und
- Antikonvulsiva.

Für Nefazodon ist z. B. ein CYP3A4-Metabolismus bekannt, der zu einem verminderten Abbau von BZL führt, sodass es bei Änderungen der Therapie zu einem BZL-Entzug kommen kann (Ninan 2001). Gleiches gilt für Antikonvulsiva wie Phenytoin. Auch für die modernen aty-

Benzodiazepine mit langer, mittlerer und kurzer Wirkdauer

Lange Wirkdauer (ca. 30 bis > 100 h)
- Desmethyldiazepam
- Diazepam
- Clonazepam
- Chlordiazepoxid
- Nitrazepam
- Flunitrazepam

Mittlere Wirkdauer (ca. 8–30 h)
- Lorazepam
- Oxazepam
- Bromazepam
- Temazepam
- Alprazolam

Kurze Wirkdauer (ca. 2–8 h)
- Midazolam
- Triazolam

Tab. 30.2. Pharmakokinetische Parameter von Benzodiazepinen

	Diazepam	Lorazepam	Oxazepam
Dosis (mg)	**10**	**2**	**15**
Zeit bis max. Konzentration (h)	0,5–1,5	2,5	1–4
Max. Konzentration (μg/ml)	0,14–0,19	0,028	0,1–0,4
Bioverfügbarkeit (% der Dosis)	100	100	41–89
Eliminationshalbwertszeit (h)	20–35	7–35	6–12
Aktive Metabolite	Desmethyldiazepam	–	0

pischen Antipsychotika können verschiedene Wechselwirkungen entstehen (Caccia 2000).

Wirksamkeitsnachweis

Alle Benzodiazepine besitzen anxiolyische, sedativ-hypnotische, antiaggressive, muskelrelaxierende, antikonvulsive Wirkungen. Die so genannten »Z-Substanzen« Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon wirken fast ausschließlich sedativ-hypnotisch.

30.3 Indikationen für Anxiolytika und Hypnotika

Während in den frühen 1970-er Jahren noch das Konzept vertreten wurde, die unterschiedlichen Krankheitsbilder Psychosen, Depressionen und Angsterkrankungen ließen sich nur durch die jeweilige »korrespondierende« pharmakologische Klasse der Antipsychotika, Antidepressiva oder Anxiolytika in ihrem eigenen Anwendungsbereich behandeln, hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass die verschiedenen Substanzklassen syndromorientiert eingesetzt werden können.

In Tab. 30.3 wird ein Überblick über die derzeit gebräuchlichen Substanzgruppen von Anxiolytika und Hypnotika gegeben.

30.3.1 Angsterkrankungen

Bei Angsterkrankungen lassen sich im Wesentlichen vier Hauptsyndrome differenzieren (DSM IV-TR 2000):

1. Panikstörung,
2. soziale Phobie,
3. generalisierte Angststörung und
4. posttraumatische Belastungsstörung.

Tab. 30.3. Substanzgruppen von Anxiolytika und Hypnotika

Anxiolytika	Hypnotika
Benzodiazepinrezeptor-liganden: Lang wirksame BZ Triazolo-BZ Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon	Benzodiazepinrezeptor-liganden: Triazolo-BZ Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon
Buspiron	Chloralhydrat
Opipramol	Antihistaminika
β-Blocker	Barbiturate
Antidepressiva	Clomethiazol
Antipsychotika	Tryptophan
	Melatonin
	Pflanzliche Hypnotika: Baldrian Hopfen

BZ Benzodiazepine

Panikstörung

Die Panikstörung hat eine Lebenszeitprävalenz von ca. 2% und ist häufig vergesellschaftet mit Depressionen oder Abhängigkeitserkrankungen. Neben den psychotherapeutischen Behandlungsansätzen hat sich, beginnend in den 1960-er Jahren, auch der Einsatz von Antidepressiva und Benzodiazepinen durchgesetzt.

Alprazolam, Clonazepam

Unter den zahlreichen Benzodiazepinpräparaten haben sich v. a. Alprazolam und Clonazepam (Susman u. Klee 2005) für die Behandlung der Panikstörung in einer Vielzahl kontrollierter Studien als wirksam gezeigt. Clonazepam hat eine Halbwertszeit von etwa 20–40 h und kann im Gegensatz zu Alprazolam einmal am Tag appliziert werden. Außerdem ist das sog. **Rebound-Phänomen**, d. h. das Auftreten von erneuten Attacken oder von einer Verstärkung der Vermeidungsangst, aufgrund der Pharmakokinetik mit der längeren Halbwertszeit geringer als bei Alprazolam: Hierbei ist nicht das mögliche panikogene Potenzial kurz wirksamer BZ-Präparate gemeint, sondern das Wiederauftreten im Rahmen der Dosisreduktion (Klein et al. 1994). Aufgrund des raschen Wirkbeginns zeigen sich beide Substanzen in der Behandlung von Panikstörungen den anderen pharmakologischen Therapieprinzipien in der **Akuttherapie** zunächst überlegen, insbesondere, da sie auch die körperlichen Symptome wie Schlafstörungen usw. schon zu Beginn behandeln. Im Gegensatz hierzu steht die **Langzeitbehandlung**, die u. a. ein nicht auszuschließendes Risiko einer Abhängigkeitserkrankung vom Benzodiazepintypus einschließt, sodass andere pharmakologische Ansätze Vorteile in Abwägung des Abhängigkeitsrisikos haben.

Insbesondere das **Absetzen** von Benzodiazepinen nach einer längeren Behandlungsdauer ist – unabhängig von der Entwicklung von Abhängigkeitssymptomen – auch durch ein mögliches rasches Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatologie gekennzeichnet (Klein et al. 1994). Daher muss davon ausgegangen werden, dass zwischen 30% und 50% der Patienten dauerhaft an diese Medikation gebunden sein werden.

Im Rahmen von Panikstörungen ist der funktionelle Antagonist **Flumazenil** auch im Zusammenhang mit der experimentellen Provokation von Panikattacken untersucht worden (Nutt u. Lawson 1992; Strohle et al. 1998), wobei der panikogene Effekt von Flumazenil aber nicht eindeutig ist. Untersuchungen mit anderen GABA-Rezeptorliganden wie bestimmten β-Carbolinderivaten zeigen jedoch klare panikogene Effekte (Dorow et al. 1987).

Antidepressiva

Einen anderen Therapieansatz im Rahmen der Panikstörungen stellt der Einsatz von Antidepressiva dar. Insbesondere **trizyklische Antidepressiva** wie Imipramin haben in einer Vielzahl von Untersuchungen im Vergleich zu

Plazebo eine klare Wirksamkeit gezeigt, ebenso Amitriptylin, Desmethylimipramin, Clomipramin und Monoaminoxidase(MAO)-Inhibitoren (Zohar u. Westenberg 2000).

Mit Beginn der 1980-er Jahre haben jedoch die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (**SSRI**) die Antidepressiva vom Trizyklika-Typus in der Behandlung der Panikstörung abgelöst (Zohar u. Westenberg 2000).

Neben den Antidepressiva könnten auch andere Substanzklassen wie z. B. β-Blocker eine zusätzliche Wirkung erzeugen, dieses ist jedoch in abschließenden Studien nicht sicher belegt (Munjack et al. 1989).

Soziale Phobie

Bei der sozialen Phobie handelt es sich um eine Angsterkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 10%. Aufgrund des sehr chronischen Verlaufs dieser Angststörung ist hier der Einsatz von **Benzodiazepinen** wie Clonazepam oder Alprazolam mit der Entwicklung von Abhängigkeit und der Induktion von möglichen Absetzphänomenen nur vorübergehend indiziert. Insbesondere bei der häufig auftretenden depressiven Symptomatik zeigen sich Benzodiazepine als nicht wirksam.

Die sicherste Datenbasis zur Behandlung dieser Störung besteht in der Anwendung von **SSRI**, wobei neben Paroxetin auch Fluoxetin, Fluvoxamin und Citalopram gute Belege ihrer Wirksamkeit aufweisen (Zohar u. Westenberg 2000). Auch neuere Substanzen wie Venlafaxin (Vasile et al. 2005) und reversible MAO-Hemmstoffe (Bonnet 2003) zeigen Wirkungen, wobei diese geringer ausgeprägt sind als bei anderen Angsterkrankungen.

Generalisierte Angststörung

Aufgrund der Psychopathologie dieser Erkrankung mit diffusen Ängsten und einer großen Neigung zur Chronifizierung war zu Beginn der 1960-er Jahre der Einsatz von **Benzodiazepinen** weit verbreitet. In den beiden letzten Jahrzehnten wurde jedoch aufgrund des hohen Potenzials zur Entwicklung einer Abhängigkeit bei diesem Störungsbild und einer hierdurch ausgeprägten Komorbidität für Abhängigkeitserkrankungen auch von anderen Substanzen und konsekutiven depressiven Störungen der Gebrauch stark eingeschränkt und durch den Einsatz anderer alternativer Pharmaka ersetzt. Neben Alprazolam und Clonazepam werden weiterhin Diazepam, Chlordiazepoxid und Lorazepam eingesetzt. Dies ist jedoch aufgrund des Nebenwirkungsspektrums mit Vorsicht zu bewerten (Davidson 2004; Vasile et al. 2005).

Weitere Behandlungsansätze sind auch hier sowohl **trizyklische Antidepressiva vom Imipramin-Typus** sowie die o. g. SSRI. Auch andere Antidepressiva wie Escitalopram, Venlafaxin, aber auch Nefazodon zeigten Wirkung bei der generalisierten Angststörung.

Ein anderes Wirkprinzip enthält der Einsatz des **5-HT$_{1A}$-Partialagonisten Buspiron** (Baldwin u. Polkinghorn 2005). Diese Substanz zeigte in einer Langzeitanwendung eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Plazebo und ein ähnliches Wirkprofil bezüglich Anxiolyse wie Benzodiazepine. Allerdings gibt es auch gegenteilige Berichte (Pols et al. 1989). Die Verbreitung ist jedoch im deutschsprachigen Raum sehr gering, insbesondere aufgrund unterschiedlicher Dosierungsangaben.

Posttraumatische Belastungsstörung

In den beiden letzten Jahrzehnten wurde die posttraumatische Belastungsstörung (▶ Kap. 44), die als chronisches Stresssyndrom zu bewerten ist, zunehmend in den Fokus der verschiedenen Angsterkrankungen gestellt. Die Symptomatologie ist häufig mit einem depressiven Syndrom vergesellschaftet, weiterhin treten komorbid häufig Abhängigkeitserkrankungen auf. Aufgrund der Überlappung mit depressiven Störungen wurden verschiedene Untersuchungen zum Einsatz von Antidepressiva durchgeführt. Hierzu zählen v. a. **SSRI**, wobei **Sertralin** als erster Vertreter dieser Substanzklasse in die Therapie aufgenommen wurde. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich aber auch für Fluoxetin, Paroxetin und Citalopram und sind für alle SSRI wahrscheinlich (Mullins et al. 2005). Ein Einsatz von Benzodiazepinen ist bei dieser Patientengruppe nur vorübergehend sinnvoll, da ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung besteht.

30.3.2 Affektive Störungen

Es gibt nur wenige Belege für eine antidepressive Wirkung von **Benzodiazepinen**. In kontrollierten Studien konnte keine Überlegenheit einer Benzodiazepintherapie gegenüber Plazebo gezeigt werden. Aufgrund der Vergesellschaftung depressiver Syndrome mit Angstsyndromen und Panikattacken, außerdem zur Dämpfung von Suizidalität, psychomotorischer Erregung und Agitation, sind jedoch Benzodiazepine als sinnvolle pharmakologische **Komedikation** indiziert. Diese sollten jedoch nach initialer Einstellung unter Wirkbeginn der antidepressiven Therapie ausschleichend abgesetzt werden.

Bei Stupor und Mutismus zeigt sich insbesondere eine therapeutische Überlegenheit von **Lorazepam** gegenüber anderen Benzodiazepinen (Wetzel et al. 1987). Bei Manie im Rahmen bipolarer Störungen ist zur initialen Dämpfung von psychomotorischer Erregung, Agitation, Unruhe und Schlafstörungen eine initiale Kombination von Benzodiazepinen zu den üblicherweise eingesetzten Stimmungsstabilisierern sinnvoll. Einen eigenen antimanischen Effekt haben Anxiolytika vom Benzodiazepintypus nicht. Es ist daher auch nicht sinnvoll, diese Medikation über das akute Behandlungsstadium hinaus weiter zu verabreichen.

30.3.3 Schizophrenie

Auch bei der Behandlung schizophrener Psychosen sind **Benzodiazepine** insbesondere zur Dämpfung initialer Erregung und selbst- oder fremdaggressiver Handlungsweisen geeignet. Hierdurch lassen sich die Wirkungen sowohl konventioneller wie atypischer **Antipsychotika** ohne intrinsischen sedativen Effekt, wie z. B. Risperidon oder Aripiprazol, günstig kombinieren. Neben der antiaggressiven und sedativen Komponente kommt hier Lorazepam auch bei stuporösen Bildern eine wichtige Rolle zu (Wetzel u. Benkert 1988; Wetzel et al. 1988). Insbesondere bei der Katatonie ist eine höher dosierte Gabe von Lorazepam auch wirksam gegen katatonen Stupor und katatone Erregung. Einen eigentlichen antipsychotischen Effekt erzeugen aber Anxiolytika vom Benzodiazepintypus nicht.

30.3.4 Akute psychiatrische Störungen und Notfälle

Aufgrund der großen therapeutischen Breite der **Benzodiazepine** sind psychiatrische Notfälle die wichtigsten Indikationsgebiete. Insbesondere bei akuten Erregungszuständen, bei Suizidalität und auch bei der Initialtherapie von Entzugssymptomen spielen Benzodiazepine eine sehr wichtige Rolle. Akzidentielle Überdosierungen und Intoxikationen mit Benzodiazepinen können klinisch durch Flumazenil antagonisiert werden.

Erregungszustände

Bei Erregungszuständen ist die initiale psychomotorische Dämpfung durch Benzodiazepine mit einer ausgeprägten **antiaggressiven** Wirkung und eines **schlafanstoßenden** Effekts aus der Notfalltherapie nicht wegzudenken. Die therapeutische Breite erlaubt es auch, höhere Dosierungen initial zu verabreichen, um eine rasche Dämpfung zu erzielen. Die Galenik ist hierbei allerdings von entscheidender Bedeutung: i.v.-Verabreichungen sind aufgrund des Risikos eines Atemstillstands nur unter direkter Beobachtung und Kontrolle zu verabreichen. Die üblichen Darreichungsformen, die sowohl oral in Tabletten- sowie in Tropfenform, intramuskulär und intravenös gegeben werden können, erlauben die Kontrolle psychomotorischer Erregungszustände innerhalb kürzester Zeit. In jüngerer Zeit werden Benzodiazepine in der Akuttherapie insbesondere schizophrener Psychosen durch Atypika wie Olanzapin und Ziprasidon ergänzt und z. T. auch ersetzt (Battaglia 2005; San et al. 2005).

Suizidalität

Wie bei akuter Erregung mit Fremdgefährdung sind Benzodiazepine auch für die Behandlung bei akuter Selbstgefährdung und Suizidalität indiziert. Hier spielen Substanzen wie **Lorazepam** mit ihrer vorübergehenden **antistuporösen**, aber auch **stimmungsaufhellenden** Wirkung eine wichtige Rolle, die es häufig ermöglicht, Suizidalität zu entaktualisieren. Die rasche Reduktion oder das Absetzen von z. B. Lorazepam kann jedoch wiederum zu einer erhöhten Suizidalität beitragen. Umgekehrt gibt es aber den experimentellen Befund, dass Diazepam möglicherweise zu einer Enthemmung autoaggressiver Handlungen führt (Berman et al. 2005).

Entzugssymptome

Auch die Entzugssymptomatik sowohl von Alkohol (Ntais et al. 2005), Benzodiazepinen und Barbituraten als auch diejenige im akuten Opiatentzug mit körperlichen Symptomen lässt sich durch kurzfristige Gabe von Benzodiazepinen gut kontrollieren, da diese neben ihrer psychomotorisch dämpfenden Wirkung auch eine antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung haben, die sich insbesondere im **akuten Entzug** als wirksam erweist. Gegen delirante Symptome im engeren Sinne wie optische, taktile oder akustische Halluzinationen oder Suggestibilität sind Benzodiazepine hingegen unwirksam; sie sollten daher entweder im Entzug mit einem Antipsychotikum kombiniert werden, oder der Entzug muss mit einer anderen Substanzklasse wie z. B. dem Sedativum Clomethiazol, durchgeführt werden.

30.3.5 Schlafstörungen

Benzodiazepine und Benzodiazepinderivate

Zu einem der wichtigsten Indikationsgebiete der **Benzodiazepine** haben sich Schlafstörungen entwickelt. Schlafstörungen sind in den vergangenen Jahrzehnten häufig mit Benzodiazepinen behandelt worden, wodurch es ohne Notwendigkeit zu einer Vielzahl von Abhängigkeiten gekommen ist bzw. zur Unmöglichkeit, diese Präparate abzusetzen. Der häufigste Abhängigkeitstypus beim Menschen im höheren Lebensalter ist eher eine **Niedrigdosisabhängigkeit** vom Benzodiazepintypus, die sich allerdings aufgrund des Rebound-Phänomens kaum abstellen lässt.

Im Rahmen der Weiterentwicklung der Benzodiazepine sind **kurz wirksame** Benzodiazepinderivate zum Einsatz gekommen, die ein deutlich geringeres Abhängigkeitsrisiko haben, ohne es ganz auszuschließen. Darüber hinaus gibt es auch bei diesen neueren Substanzen Absetzphänomene. Zu diesen neuen Derivaten gehören neben den Triazolobenzodiazepinen, die in den letzten Jahren immer weniger eingesetzt wurden, die strukturchemisch distinkten Substanzen **Zolpidem, Zopiclon** und **Zaleplon.** Diese drei Substanzen haben eine spezifisch hypnotische Wirkung über den bereits oben genannten $\alpha_1\beta_j\gamma_2$-Rezeptor, ohne dass es aufgrund der Pharmakokinetik zu einem Überhang und über einen Zeitraum von Monaten zu einer Abhängigkeitsentwicklung kommt.

Langzeitdaten mit mehr als zehnjähriger Einnahme stehen jedoch noch aus. Im Gegensatz zu Temazepam und Triazolam ist auch die Induktion von akuten Angstzuständen, die aufgrund der raschen Abdiffusion vom Rezeptor postuliert wurden, bislang nicht beschrieben worden.

Andere Hypnotika

Andere Hypnotika umfassen eine heterogene Gruppe von Substanzen, die in der Folge kurz umrissen werden.

Chloralhydrat

Als Hypnotikum ist die Substanz z. T. noch gebräuchlich. Sedative Effekte zeigen sich nach 30–60 min und halten für 4–8 h an. Chloralhydrat wird innerhalb von Minuten in der Leber zu Trichlorethanol metabolisiert mit einer Halbwertszeit von 8–11 h. Aufgrund der sehr raschen Toleranzentwicklung (Enzyminduktion) und der sehr geringen therapeutischen Breite (ab 5–10 g tödlich, da der Metabolit einen chlorierten Kohlenwasserstoff darstellt) ist die Substanz nur kurzfristig und bis maximal 2 g/d zu dosieren, außerdem ist noch ein Vitamin-K-antagonistischer Effekt zu beachten, der bei Patienten mit Antikoagulanzien interferieren kann.

Antihistaminika

Als Hypnotika gebräuchliche Antihistaminika sind z. B. **Diphenhydramin** und **Promethazin.** In der klinischen Anwendung gelten diese als relativ sicher, sie werden überwiegend in der Leber verstoffwechselt und potenzieren andere sedative Substanzen wie Alkohol. Üblicherweise zeigen sich sedative Effekte innerhalb von 20–60 min, die etwa 4–6 h anhalten. Aufgrund von anticholinergen Eigenschaften sind auch therapeutische Effekte bei antipsychotikainduziertem Parkinsonismus zu beobachten. Bei einigen wenigen Patienten wurden paradoxe Effekte und Erregungszustände gesehen; aufgrund der Verstärkung der opiatinduzierten Euphorie besteht möglicherweise ein geringes Abhängigkeitsrisiko.

Barbiturate

Diese Substanzgruppe wird heute im Allgemeinen nicht mehr als Hypnotikum verwendet. Alle klinisch einsetzbaren Substanzen sind Derivate des gleichen Barbitursäuresubstrats, welches in den Ringpositionen 2 und 5 substituiert wurde. Bei möglichen tödlichen Überdosierungen (s. oben) aufgrund der geringen therapeutischen Breite ist diese Substanzgruppe aus der Gruppe der Hypnotika weitgehend durch Benzodiazepine verdrängt und hat allenfalls bei epileptischen Anfällen noch eine therapeutische Bedeutung.

Clomethiazol

Als antidelirante Substanz wird dieses Präparat, das auch sedativ-hypnotische Eigenschaften besitzt, seit Jahren eingesetzt. Die Resorption erfolgt rasch, wobei maximale Spiegel nach ca. 1 h erreicht werden, was mit den klinischen Effekten übereinstimmt. Die Halbwertszeit und die klinische sedative Wirkung dauern etwa 4–6 h an. Aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials ist im Allgemeinen nur ein kurzfristiger Einsatz als Hypnotikum sinnvoll.

Tryptophan

Als Präkursor von Serotonin werden Präparate v. a. noch bei Einschlafstörungen verschrieben, hierbei ist insbesondere eine Kombination mit MAO-Inhibitoren und Hemmstoffen der Serotoninwiederaufnahme kontraindiziert, da es zu einem Serotoninsyndrom kommen kann.

Melatonin

Die Substanz selbst wird in den USA als Mittel für akute Einschlafstörungen frei verkauft und wirkt im Gegensatz zu Benzodiazepinen und Barbituraten nicht als BZL, sondern als Ligand an Melatoninrezeptoren. Übliche Dosierungen betragen 1 mg bis maximal 6 mg, die Halbwertszeit liegt bei etwa 40 min, sodass eine rasche Elimination erfolgt. Die gleichzeitige Gabe von MAO-Inhibitoren verzögert den Abbau von Melatonin erheblich, was zu Kopfschmerzattacken und Stimmungsschwankungen führen kann. Kürzlich wurde in den USA der selektive Melatonin-MT_1 und -MT_2-Agonist Ramelteon als Hypnotikum zugelassen, der innerhalb von 90 min resorbiert und mit einer Halbwertszeit von etwa 2 h ausgeschieden wird. Auch bei Ramelteon werden Kopfschmerzen als häufige Nebenwirkung berichtet.

Pflanzliche Hypnotika

Extrakte, die Baldrian oder Hopfen enthalten, werden zwar häufig verschrieben, eine gesicherte Studienlage durch RCT-Prüfungen gibt es jedoch hierzu nicht.

30.3.6 Andere Indikationen

Neben den genannten psychiatrischen und notfallmedizinischen Indikationen spielen Benzodiazepine auch noch eine Rolle bei neurologischen Erkrankungen, insbesondere als Muskelrelaxanzien und bei orthopädischen Erkrankungen, die hier nicht näher beleuchtet werden.

30.4 Nebenwirkungen und Risiken

30.4.1 Überdosierung

Aufgrund der großen therapeutischen Breite sind Intoxikationen mit Benzodiazepinen selten von schweren Nebenwirkungen und Folgeerscheinungen geprägt (◘ Übersicht). Allerdings kann es insbesondere bei i.v.-Verabrei-

chung von Benzodiazepinen zu einem **Atemstillstand** kommen, v. a. im Kindesalter.

Symptome bei Überdosierung von Anxiolytika vom Benzodiazepintypus
- Ausgeprägte Schläfrigkeit
- Allgemeine Müdigkeit
- Motorische Schwäche
- Verlangsamung
- Dysarthrie
- Ataxie und ein hierdurch bedingtes erhöhtes Risiko, die motorische Kontrolle zu verlieren und zu stürzen

Die Ataxie ist bei älteren Patienten eine nicht zu unterschätzende Nebenwirkung. Psychopathologisch kann es zu einer anterograden Amnesie, bei älteren Patienten aber auch zu paradoxen Benzodiazepinwirkungen kommen. In seltenen Fällen sollen Reizleitungsstörungen auftreten. Alle Intoxikationserscheinungen können relativ rasch durch Gabe des Antagonisten **Flumazenil** behoben werden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Halbwertszeit von Flumazenil im Vergleich zu Substanzen wie Diazepam und Nordiazepam bis um den Faktor 20 niedriger ist, sodass es unter der Behandlung immer wieder zu Rebound-Phänomenen der Intoxikation kommen kann.

30.4.2 Absetzphänomene

Nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen finden sich unterschiedliche Formen von **Absetzsymptomen**. Bei Angsterkrankungen und Schlafstörungen treten in der Regel nach raschem Absetzen im Rahmen einer Gegenregulation die ursprünglichen Symptome in Form von verstärkter Ängstlichkeit, gehäuftem Auftreten von Panikattacken, motorischer Unruhe, diffusen Ängsten oder Schlaflosigkeit auf. Diese Symptomatik ist in Abhängigkeit von der bisher eingesetzten Substanz, d. h. Benzodiazepinen mit kurzer oder längerer Halbwertszeit, für eine Zeitdauer von einigen bis zu zehn Tagen auffällig. Davon zu unterscheiden sind die eigentlichen **Rückfallsymptome**, die sich v. a. durch das Wiederauftreten des ursprünglich behandelten Krankheitsbildes zeigen.

Box

Gerade bei Angsterkrankungen kann es zu einem abrupten und verstärkten Auftreten der vormals vorhandenen Symptome kommen, die auch über die Phase des Rebound hinweg anhalten können und dann als Primärsymptomatik gewertet werden müssen (Klein et al. 1994).

30.4.3 Entzugssymptome

Die eigentlichen Entzugssymptome zeichnen sich dadurch aus, dass es zu einer Fülle von **vegetativen** Symptomen kommt:
- erhöhte Herzfrequenz,
- Blutdrucksteigerung,
- Dyspnoe,
- Zittern,
- Schwitzen,
- Übelkeit,
- motorische Unruhe.

Darüber hinaus treten **psychopathologische** Entzugssymptome auf wie
- vermehrte Ängstlichkeit,
- Schreckhaftigkeit,
- Schlaflosigkeit.

Bei abruptem oder forciertem Absetzen von Benzodiazepinen kann es im Sinne einer vegetativen Entzugssymptomatik zu den o. g. Phänomenen kommen. Schwere Entzugssymptome sind durch **delirante psychoseartige Bilder** gekennzeichnet, die zu vollständiger Desorientiertheit führen.

In Begleitung des Entzugs treten eine Reihe von **neurologisch-internistischen Komplikationen** auf wie
- erhöhte Krampfneigung,
- Störungen der Willkürmotorik,
- schwere kognitive Beeinträchtigungen,
- Störungen der Merkfähigkeit und
- ausgeprägte Wahrnehmungsstörungen.

30.4.4 Kontraindikationen

Benzodiazepine: Hohe Dosierungen können zu Atemdepression und Benommenheit mit Ataxie führen. Kurz wirksame BZL wie Triazolam können auch eine anterograde Amnesie erzeugen sowie paradoxe Agitationszustände.

Barbiturate: Bei sehr geringer therapeutischer Breite bestehen Kontraindikationen v. a. bei Abhängigkeitserkrankungen und bei Erkrankungen von Leber, Niere, Schilddrüse und bei Atemdepression.

Chloralhydrat: Bei sehr geringer therapeutischer Breite bestehen Kontraindikationen v. a. bei Alkoholkonsum und Antikoagulation mit Vitamim-K-Antagonisten.

Antihistaminika: Vor allem die anticholinergen Effekte können insbesondere in Kombination mit anderen Pharmaka zu Nebenwirkungen wie Glaukomanfällen etc. führen.

Clomethiazol: Bei Überdosierung kann es zu atemdepressiven Effekten mit einer gesteigerten Bronchialsekretion kommen. Nicht nur bei Abhängigkeitserkrankungen besteht ein hohes Gewöhnungspotenzial.

Tryptophan: Vor allem in Kombination mit MAO-Inhibitoren und Hemmstoffen der Serotoninwiederaufnahme kann ein Serotoninsyndrom ausgelöst werden.

Melatonin: Überdosierungen können Kopfschmerzattacken verursachen.

30.5 Ausblick

Bislang wirken die meisten der klinisch eingesetzten Anxiolytika und Hypnotika über GABA-, 5-HT- oder Melatoninrezeptoren. Auch andere Substanzklassen wie die neuroaktiven Steroide haben als gleiche Zielrezeptoren die GABA- und 5-HT-Rezeptoren (Rupprecht 2003; Ströhle et al. 2003). Demgegenüber sind Peptide wie z. B. CRH-1-Rezeptorantagonisten (Holsboer 1999) oder das atriale natriuretische Peptid (ANP) (Wiedemann et al. 2001) als physiologische Inhibitoren der CRH-Wirkung in der Lage, eigenständige anxiolytische und antipanische Effekte zu erzeugen. Die Weiterentwicklung dieser neuen Wirkprinzipien muss aufgrund der Resorptionsprobleme und der raschen Metabolisierung von Neuropeptiden über Nichtpeptid-Liganden erfolgen. Erste Entwicklungen sind derzeit im Gange.

Literatur

Arbilla S, Allen J, Wick A, Langer SZ (1986) High affinity [^{3}H]zolpidem binding in the rat brain: an imidazopyridine with agonist properties at central benzodiazepine receptors. Eur J Pharmacol 130: 257–263

Bailey DN, Briggs JR (2002) Carisoprodol: an unrecognized drug of abuse. Am J Clin Pathol 117: 396–400

Baldwin DS, Polkinghorn C (2005) Evidence-based pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol 8: 293–302

Battaglia J (2005) Pharmacological management of acute agitation. Drugs 65: 1207–1222

Benavides J, Peny B, Dubois A, Perrault G, Morel E, Zivkovic B, Scatton B (1988) In vivo interaction of zolpidem with central benzodiazepine (BZD) binding sites (as labeled by [^{3}H]Ro 15-1788) in the mouse brain. Preferential affinity of zolpidem for the ω1 (BZD1) subtype. J Pharmacol Exp Ther 245: 1033–1041

Berman ME, Jones GD, McCloskey MS (2005) The effects of diazepam on human self-aggressive behavior. Psychopharmacology (Berl) 178: 100–106

Bhatnagar S, Sun LM, Raber J, Maren S, Julius D, Dallman MF (2004) Changes in anxiety-related behaviors and hypothalamic-pituitary-adrenal activity in mice lacking the 5-HT-3A receptor. Physiol Behav 81: 545–555

Birnir B, Tierney ML, Lim M, Cox GB, Gage PW (1997) Nature of the 5′ residue in the M2 domain affects function of the human α1β1 $GABA_A$ receptor. Synapse 26: 324–427

Boehm SL 2nd, Ponomarev I, Jennings AW et al (2004a) γ-Aminobutyric acid A receptor subunit mutant mice: new perspectives on alcohol actions. Biochem Pharmacol 68: 1581–1602

Boehm SL II, Peden L, Harris RA, Blednov YA (2004b) Deletion of the fyn-kinase gene alters sensitivity to GABAergic drugs: dependence on β2/β3 $GABA_A$ receptor subunits. J Pharmacol Exp Ther 309: 1154–1159

Bonnet U (2003) Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. CNS Drug Rev 9: 97–140

Bramness JG, Skurtveit S, Morland J (2004) Impairment due to intake of carisoprodol. Drug Alcohol Depend 74: 311–318

Brandon NJ, Uren JM, Kittler JT, Wang H, Olsen R, Parker PJ, Moss SJ (1999) Subunit-specific association of protein kinase C and the receptor for activated C kinase with GABA type A receptors. J Neurosci 19: 9228–9234

Brandon N, Jovanovic J, Moss S (2002) Multiple roles of protein kinases in the modulation of gamma-aminobutyric acid(A) receptor function and cell surface expression. Pharmacol Ther 94: 113–122

Caccia S (2000) Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. Clin Pharmacokinet 38: 393–414

Carta M, Mameli M, Valenzuela CF (2004) Alcohol enhances GABAergic transmission to cerebellar granule cells via an increase in Golgi cell excitability. J Neurosci 24: 3746–3751

Churn SB, Rana A, Lee K, Parsons JT, De Blas A, Delorenzo RJ (2002) Calcium/calmodulin-dependent kinase II phosphorylation of the $GABA_A$ receptor α1 subunit modulates benzodiazepine binding. J Neurochem 82: 1065–1076

Davidson JR (2004) Use of benzodiazepines in social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, and posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 65(Suppl 5): 29–33

Dorow R, Duka T, Holler L, Sauerbrey N (1987) Clinical perspectives of β-carbolines from first studies in humans. Brain Res Bull 19: 319–326

DSM-IV-TR (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn, text revision. APA, Washington, DC

Dunne EL, Moss SJ, Smart TG (1998) Inhibition of $GABA_A$ receptor function by tyrosine kinase inhibitors and their inactive analogues. Mol Cell Neurosci 12: 300–310

Hanchar HJ, Dodson PD, Olsen RW, Otis TS, Wallner M (2005) Alcohol-induced motor impairment caused by increased extrasynaptic $GABA_A$ receptor activity. Nature Neurosci 8: 339–345

Holsboer F (1999) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. J Psychiatr Res 33: 181–214

Jin P, Zhang J, Rowe-Teeter C, Yang J, Stuve LL, Fu GK (2004) Cloning and characterization of a $GABA_A$ receptor γ2 subunit variant. J Biol Chem 279: 1408–1414

Johnston GA, Curtis DR, Beart PM, Game CJ, McCulloch RM, Twitchin B (1975) Cis- and trans-4-aminocrotonic acid as GABA analogues of restricted conformation. J Neurochem 24: 157–160

Katzman M (2004) Venlafaxine in the treatment of anxiety disorders. Expert Rev Neurother 4: 371–381

Kelley SP, Bratt AM, Hodge CW (2003) Targeted gene deletion of the 5-HT3A receptor subunit produces an anxiolytic phenotype in mice. Eur J Pharmacol 461: 19–25

Kirkness EF, Bovenkerk CF, Ueda T, Turner AJ (1989) Phosphorylation of γ-aminobutyrate (GABA)/benzodiazepine receptors by cyclic AMP-dependent protein kinase. Biochem J 259: 613–616

Klein E, Colin V, Stolk J, Lenox RH (1994) Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: vulnerability and effect of carbamazepine. Am J Psychiatry 151: 1760–1766

McDonald BJ, Amato A, Connolly CN, Benke D, Moss SJ, Smart TG (1998) Adjacent phosphorylation sites on $GABA_A$ receptor β subunits determine regulation by cAMP-dependent protein kinase. Nature Neurosci 1: 23–28

McKernan RM, Whiting PJ (1996) Which $GABA_A$-receptor subtypes really occur in the brain? Trends Neurosci 19: 139–143

McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS et al (2000) Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the $GABA_A$ receptor α1 subtype. Nature Neurosci 3: 587–592

Mihalek RM, Bowers BJ, Wehner JM, Kralic JE, VanDoren MJ, Morrow AL, Homanics GE (2001) $GABA_A$-receptor δ subunit knockout mice

have multiple defects in behavioral responses to ethanol. Alcohol Clin Exp Res 25: 1708–1718
Mullins CD, Shaya FT, Meng F, Wang J, Harrison D (2005) Persistence, switching, and discontinuation rates among patients receiving sertraline, paroxetine, and citalopram. Pharmacotherapy 25: 660–667
Munjack DJ, Crocker B, Cabe D et al (1989) Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. J Clin Psychopharmacol 9: 22–27
Ninan PT (2001) Pharmacokinetically induced benzodiazepine withdrawal. Psychopharmacol Bull 35: 94–100
Nistri A, Sivilotti L (1985) An unusual effect of γ-aminobutyric acid on synaptic transmission of frog tectal neurones in vitro. Br J Pharmacol 85: 917–921
Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis J (2005) Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev, CD005063
Nutt D, Lawson C (1992) Panic attacks. A neurochemical overview of models and mechanisms. Br J Psychiatry 160: 165–178
Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M (1998) Increased anxiety of mice lacking the serotonin 1A receptor. Proc Natl Acad Sci USA 95: 10734–10739
Pirker S, Schwarzer C, Wieselthaler A, Sieghart W, Sperk G (2000) $GABA_A$ receptors: immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. Neuroscience 101: 815–850
Pols HJ, Griez E, Zandbergen J (1989) Does buspirone have anxiogenic properties? Lancet 2: 682–683
Pritchett DB, Lüddens H, Seeburg PH (1989) Type I and type II $GABA_A$-benzodiazepine receptors produced in transfected cells. Science 245: 1389–1392
Reeves RR, Beddingfield JJ, Mack JE (2004) Carisoprodol withdrawal syndrome. Pharmacotherapy 24: 1804–1806
Rho JM, Donevan SD, Rogawski MA (1997) Barbiturate-like actions of the propanediol dicarbamates felbamate and meprobamate. J Pharmacol Exp Ther 280: 1383–1391
Ruano D, Benavides J, Machado A, Vitorica J (1993) Regional differences in the enhancement by GABA of [^{3}H]zolpidem binding to ω1 sites in rat brain membranes and sections. Brain Res 600: 134–140
Rudolph U, Crestani F, Benke D et al (1999) Benzodiazepine actions mediated by specific γ-aminobutyric $acid_A$ receptor subtypes. Nature 401: 796–800
Rupprecht R (2003) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. Psychoneuroendocrinology 28: 139–168
San L, Arranz B, Escobar R (2005) Pharmacological management of acutely agitated schizophrenic patients. Curr Pharm Des 11: 2471–2477
Schofield PR, Darlison MG, Fujita N et al (1987) Sequence and functional expression of the $GABA_A$ receptor shows a ligand-gated receptor super-family. Nature 328: 221–227
Serafini R, Bracamontes J, Steinbach JH (2000) Structural domains of the human $GABA_A$ receptor β3 subunit involved in the actions of pentobarbital. J Physiol 524(Pt 3): 649–676
Shivers BD, Killisch I, Sprengel R, Sontheimer H, Köhler M, Schofield PR, Seeburg PH (1989) Two novel $GABA_A$ receptor subunits exist in distinct neuronal subpopulations. Neuron 3: 327–337
Sieghart W, Karobath M (1980) Molecular heterogeneity of benzodiazepine receptors. Nature 286: 285–287
Sigel E, Stephenson FA, Mamalaki C, Barnard EA (1983) A γ-aminobutyric acid/benzodiazepine receptor complex of bovine cerebral cortex. J Biol Chem 258: 6965–6971
Strohle A, Kellner M, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K (1998) Effect of flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder. Am J Psychiatry 155: 610–612
Ströhle A, Romeo E, di Michele F et al (2003) Induced panic attacks shift gamma-aminobutyric acid type A receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder: preliminary results. Arch Gen Psychiatry 60: 161–168
Study RE, Barker JL (1981) Diazepam and (–)-pentobarbital: fluctuation analysis reveals different mechanisms for potentiation of γ-aminobutyric acid responses in cultured central neurons. Proc Natl Acad Sci USA 78: 7180–7184
Sur C, Fresu L, Howell O, McKernan RM, Atack JR (1999) Autoradiographic localization of α5 subunit-containing $GABA_A$ receptors in rat brain. Brain Res 822: 265–270
Susman J, Klee B (2005) The role of high-potency benzodiazepines in the treatment of panic disorder. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 7: 5–11
Thompson SA, Whiting PJ, Wafford KA (1996) Barbiturate interactions at the human $GABA_A$ receptor: dependence on receptor subunit combination. Br J Pharmacol 117: 521–527
Vasile RG, Bruce SE, Goisman RM, Pagano M, Keller MB (2005) Results of a naturalistic longitudinal study of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder and social phobia. Depress Anxiety 22(2): 59–67
Wallner M, Hanchar HJ, Olsen RW (2003) Ethanol enhances α4β3δ and α6β3δ γ-aminobutyric acid type A receptors at low concentrations known to affect humans. Proc Natl Acad Sci USA 100: 15218–15223
Wetzel H, Benkert O (1988) Lorazepam for treatment of catatonic symptoms and severe psychomotor retardation. Am J Psychiatry 145: 1175–1176
Wetzel H, Heuser I, Benkert O (1987) Stupor and affective state: alleviation of psychomotor disturbances by lorazepam and recurrence of symptoms after Ro 15-1788. J Nerv Ment Dis 175: 240–242
Wetzel H, Heuser I, Benkert O (1988) Benzodiazepines for catatonic symptoms, stupor, and mutism. Pharmacopsychiatry 21: 394–395
Wiedemann K, Jahn H, Yassouridis A, Kellner M (2001) Anxiolyticlike effects of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry 58: 371–377
Wieland H, Lüddens H, Seeburg PH (1992) A single histidine in $GABA_A$ receptors is essential for benzodiazepine agonist binding. J Biol Chem 267: 1426–1429
Wisden W, Laurie DJ, Monyer H, Seeburg PH (1992) The distribution of 13 $GABA_A$ receptor subunit mRNAs in the rat brain. I. Telencephalon, diencephalon, mesencephalon. J Neurosci 12: 1040–1062
Zohar J, Westenberg HG (2000) Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand Suppl 403: 39–49

31 Antidementiva

Isabella Heuser und Ion-George Anghelescu

31.1 Definition

Zu Beginn sollen folgende Begriffe geklärt werden, die oft unpräzise oder in falschem Zusammenhang gebraucht werden: Neuroprotektiva, Nootropika und Antidementiva (◘ Box).

Box

Unter **Neuroprotektiva** versteht man zum einen Substanzen, die akut bei Auftreten einer Noxe oder Läsion den potenziellen Schaden, den das Gehirn erleidet, begrenzen. Zum anderen sind damit Wirkstoffe gemeint, die bei chronischer Einnahme kognitive Funktionen vor alterstypischen Veränderungen schützen bzw. das Auftreten demenzieller Symptome verhindern oder zumindest den klinischen Erkrankungsbeginn einer Demenzkrankheit signifikant hinauszögern. Sowohl im Akutbereich (z. B. beim Schlaganfall) als auch prophylaktisch (z. B. beim kognitiven Altern) werden zurzeit beim Menschen und im Tierversuch verschiedenste Neuroprotektiva getestet, bisher mit uneinheitlichen Ergebnissen. Dazu gehören z. B. die Vitamine E und C (besonders deren Kombination), die Monoaminoxidasehemmer (MAOI) Moclobemid oder Selegelin, nichtsteroidale Antiphlogistika oder bestimmte Neurosteroide wie Dehydroepiandosteron (DHEA) und viele andere.
Nootropika wie z. B. *Ginkgo biloba* oder Piracetam sind definiert als »zentralnervös wirksame« Medikamente, die kognitive Funktionen wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Lern- und Urteilsfähigkeit sowie Orientierung oder auch Vigilanz verbessern. Beeinträchtigungen dieser Funktionen korrespondieren mit vagen Syndrombegriffen wie Hirnleistungsstörung, hirnorganisches Psychosyndrom und anderen, die international nicht mehr gebräuchlich sind, da mit diesen Begriffen weder der Schweregrad noch die Ätiologie noch die operationalisierte Diagnostik der zu therapierenden Störungen präzisiert ist. Synonyma in der internationalen Literatur für den in Deutschland sehr weiten Nootropikabegriff sind unter anderen *cognition enhancers, cerebroactive drugs, cerebral metabolic activators* und *antidementia drugs.*
Der Begriff **Antidementiva**, der seit den 1990-er Jahren vom Begriff Nootropika abgegrenzt wird, wurde geprägt, um solche Medikamente zu bezeichnen, die nach ätiologiespezifischen Prinzipien zur Therapie demenzieller Erkrankungen zugelassen wurden. Hierzu zählen insbesondere die Acetylcholinesterasehemmer sowie Memantine.

Bei der Beurteilung der **Wirksamkeit** von Antidementiva ist zu berücksichtigen, dass neben der Besserung der kognitiven Symptomatik, die im Durchschnitt nur 10–20% beträgt, auch eine Minderung der Progredienz im Verlauf der Erkrankung wichtig ist. Für den Wirksamkeitsnachweis wird nach allgemein anerkannten, internationalen Richtlinien auf mindestens zwei der drei folgenden Beobachtungsebenen

1. Kognition (kognitive Ebene),
2. Aktivität des täglichen Lebens (funktionale Ebene),
3. klinischer Gesamteindruck (Verhalten) einschließlich Angehörigenurteil (globale Ebene)

eine signifikante Verbesserung gegenüber Plazebo gefordert. Zunehmend werden aber auch sog. »patientennähere« Maße wie Verhaltensänderungen, Pflegeaufwand und Lebensqualität als primäre Zielparameter für Wirksamkeitsnachweise von den internationalen Zulassungsbehörden als wichtig erachtet.

31.2 Verordnungsaspekte

Insgesamt ist in Deutschland die Verordnung von Antidementiva bzw. Nootropika seit Anfang der 1990-er Jahre erheblich zurückgegangen, was zum einen auf die methodisch strengeren Kriterien der Zulassung zurückzuführen ist, zum anderen auf pharmakoökonomische Gründe.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass für die älteren (vor 1990 zugelassen) Nootropika die Aussagekraft der Studien wegen unzureichender und uneinheitlich angewandter Untersuchungsinstrumente und diagnostischer Heterogenität der Patientenpopulationen gemindert ist. Allerdings hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) diese Substanzen im Rahmen der Aufbereitung positiv monographiert, und sie sind nach dem Arzneimittelgesetz zugelassen (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2001).

Von den vier bisher entwickelten **Acetylcholinesterasehemmern** (AChI) wurde Tacrin als erster 1995 für die Indikation »leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz« zugelassen, gefolgt 1997 von Donepezil, 1998 von Rivastigmin und 2001 von Galantamin. Zusätzlich erhielt Rivastigmin 2006 von der EMEA (europäische Zulassungsbehörde) die Zulassung für die Anwendung bei der Parkinson-Demenz. Für einige der AChI konnten in großen, kontrollierten Studien auch Wirksamkeitsnachweise bei vaskulären Demenzen bzw. Mischformen sowie bei fortgeschrittenen Demenzstadien erbracht werden, eine Zulassung hierfür besteht aber nicht.

Seit 2002 hat **Memantine**, ein NMDA-Antagonist, die spezifische Behandlungsindikation »mittelschwere bis schwere Demenz vom Alzheimer-Typ«; mehrere Studien zeigen ebenfalls positive Effekte bei Patienten mit leichter Demenz vom Alzheimer-Typ, eine Zulassung für Memantine in dieser Indikation liegt aber noch nicht vor.

Aktuelle Verordnungszahlen von Antidementiva zeigen, dass demenziell erkrankte Patienten in Deutschland medikamentös weit **unterversorgt** sind (Nink u. Schröder 2001; VFA 2004). Dies mag auch damit zusammenhän-

gen, dass gelegentlich noch ärztlicherseits aufgrund von Budgetrestriktionen Vorbehalte gegen die Anwendung von Antidementiva bestehen, da diese keinen »durchschlagenden Erfolg« bringen würden. In diesem Zusammenhang wurde 2004 in *Lancet* eine viel beachtete, plazebokontrollierte Studie publiziert (Courtney et al. 2004). Von den Autoren wurde der Schluss gezogen, dass Donepezil (stellvertretend für alle AChI) »nicht kosteneffektiv« sei und nur »minimalen klinischen Nutzen« biete, da es die Heimeinweisung nicht verzögere; gleichwohl wurden aber signifikante Unterschiede zugunsten von Donepezil bei den Alltagsaktivitäten und dem Minimental-State-Examination(MMSE)-Score berichtet. Bei genauerer Analyse der Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Sorgfalt bei Datenerhebung, Design und Datenberechnung sowie der Vollständigkeit der Daten wurde jedoch deutlich, dass ausgeprägte methodische Schwächen die Aussagekraft dieser Studie erheblich einschränkten. So war z. B. die Berechnung der Prozentzahlen nicht nachvollziehbar, die Behandlung wurde nach 48 Wochen ohne hinreichende Begründung durch sechswöchige »Wash-out-Perioden« unterbrochen, bei jeder neuen »Randomisierung« verringerte sich somit die Fallzahl der noch verbleibenden Patienten. Durch erneute Randomisierung entstanden »Mischpopulationen« mit unterschiedlicher Vorbehandlung und zu kleinen Patientenzahlen (hohe Drop-out-Raten), um zu validen Schlussfolgerungen zu gelangen.

Diese Studie wird hier deswegen so ausführlich dargestellt, weil sie auf ein großes Problem bei Antidementiva aufmerksam macht: Anders als z. B. bei onkologischen Medikamenten oder anderen »palliativen« Substanzen, die auch nicht unbedingt »preiswert« sind, scheint eine unrealistische **Erwartungshaltung gegenüber den Antidementiva** zu bestehen: Nur was ausgeprägte symptomatische Effekte habe, rechtfertige deren Einsatz. Keines der Medikamente, die bei neurodegenerativen Prozessen eingesetzt werden, leistet das (bisher).

Es bleibt aber festzuhalten, dass zwei Cochrane-Reviews von 2006 – einer für die drei AChI Donepezil, Rivastigmin und Galantamin und einer für Memantine – zu dem Schluss kommen, dass bei allen vier Antidementiva die Wirksamkeit gegeben ist (Birks 2006; McShane et al. 2006).

Dennoch fehlen genauere Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Antidementiva bei unterschiedlichen Formen und Schweregraden der Demenz (auch im Sinne einer Differenzialindikation) und zur Frage der medikamentösen Strategie bei mangelhaftem oder fehlendem Ansprechen auf ein Präparat. Auch fehlen noch Studien unter Gesichtspunkten der Kosten-Nutzen-Analyse zur optimalen Dauer der Behandlung mit Antidementiva sowie Untersuchungen zu dem klinisch oft zu beobachtenden Phänomen der deutlichen psychopathologischen Verschlechterung nach Absetzen der Antidementiva.

Es muss in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass das **Beenden einer antidementiven Therapie** mit einem der drei AChI, nur weil der Patient den für diese Präperate festgelegten Indikationsbereich – leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz – »verlässt«, nicht evidenzbasiert ist. Auch gibt es bisher keine Studien zu Umsetzeffekten von AChI auf Memantine, das bisher nur bei mittleren bis schweren Krankheitsstadien zugelassen ist (Ringman u. Cummings 2006; Riepe et al. 2005).

In den letzten fünf Jahren beschäftigen sich In-vitro-Untersuchungen und klinische Studien zunehmend mit der Frage nach den Effekten einer **Kombinationsbehandlung von AChI und Memantine** bei der Alzheimer-Demenz (AD). Die bisher vorgelegten präklinischen Befunde zeigen pharmakologische und pharmakotheoretische Evidenzen für eine positive Wirkung bei einem solchen Vorgehen (Geerts u. Grossberg 2006; Grossberg et al. 2006; Zhao et al. 2006). Zwei klinische Studien, eine davon doppelblind und plazebokontrolliert (Tariot et al. 2004), eine explorativ und offen (Riepe et al. 2006), untersuchten Memantine in Kombination mit Donepezil oder Rivastigmin bei 400 bzw. 95 Alzheimer-Patienten. In beiden Fällen wurden sowohl signifikante kognitive Effekte der additiven Behandlung berichtet als auch deren gute Verträglichkeit. Im Rahmen des deutschen Kompetenznetz Demenzen (*www.demenzen.de*) läuft zurzeit eine große, prospektive, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Einjahresstudie zur Wirkung einer Kombinationsbehandlung von Galantamin mit Memantine bei leichter bis mittelschwerer AD. Ergebnisse dazu werden Mitte 2009 vorliegen.

31.3 Indikationen

Nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten können folgende **Indikationsgruppen** für die Behandlung mit Antidementiva unterschieden werden:
- Demenz vom Alzheimer-Typ (AD),
- vaskuläre Demenz,
- gemischte Demenz,
- frontotemporale Demenz,
- Demenz bei Parkinson-Erkrankung,
- Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK; allerdings ist nicht klar, ob es sich hierbei um eine »eigenständige« Demenzform handelt) und
- leichte kognitive Störung (*mild cognitive impairment*, MCI).

Darüber hinaus gibt es noch Untersuchungen zum Einsatz bei anderen, seltenen Demenzformen und Störungen, die mit Intelligenzminderung (z. B. Trisomie 21 oder andere Oligophrenien) oder anderen kognitiven Leistungseinbußen (z. B. Schizophrenien) einhergehen.

31.4 Einteilung der Antidementiva

Folgende Antidementiva stehen gegenwärtig in Deutschland zur Verfügung:

- Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit nach den o. g. Kriterien: Donepezil, Rivastigmin, Galantamin und Memantine (wegen Hepatotoxizität und ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften, die eine Medikationsgabe alle 6 h erforderlich machte, ist Tacrin ist in Deutschland nicht mehr erhältlich),
- eine entsprechend den neueren Richtlinien des BfArM zugelassene Substanz: Nimodipin,
- in den 1980-er Jahren zugelassene Medikamente: *Gingko biloba* und Nicergolin,
- Substanzen ohne ausreichend nachgewiesene Wirksamkeit aber mit so genannter positiver Aufbereitungsmonographie: Dihydroergotoxin, Pyritinol und Piracetam.

In der Hauptgruppe »Antidementiva« der Roten Liste 2007 finden sich neben den genannten weitere Medikamente, von denen viele bis zur Einführung dieser Hauptgruppe 1996 unter den durchblutungsfördernden Mitteln, Geriatrika, Psychopharmaka u. a. rubriziert waren. In den Indikationsbeschreibungen dieser Präparate wird nicht immer auf demenzielle Syndrome oder – in damaliger Terminologie – »Hirnleistungsstörungen« Bezug genommen. Zu ihnen gehören u. a. Cyclandelat, Cinnarizin, Xantinolnicotinat, Vincamin und Vinpocetin. Außerdem werden unter »durchblutungsfördernden Mitteln« Naftidrofuryl und Pentoxifyllin aufgeführt.

Weitere Substanzen, bei denen »zentralnervöse« Effekte beschrieben werden, sind α-Tocopherol (Vitamin E), Desferrioxamin, Indometacin, retardiertes Physostigmin (ebenfalls ein AChI, welcher positive Ergebnisse bei Demenzen gezeigt hat, aufgrund seiner ausgeprägten Nebenwirkungen jedoch im Vergleich zu den o. g. AChI nicht eingesetzt wird) und Selegilin als MAO-B-Inhibitor.

Des Weiteren gibt es innovative medikamentöse Entwicklungen. Nach der Website der *National Institutes of Health(NIH)/National Institute of Aging* kann geschätzt werden, dass sich in den USA zurzeit ca. 10–15 **neue** Substanzen in klinischen Prüfungen für verschiedene Formen der Demenz, hauptsächlich der AD, befinden (*www.clinicaltrials.gov*). Darüber hinaus werden bereits in anderer Indikation eingeführte Substanzen wie z. B. Statine, Antiphlogistika oder Chelatkomplexbildner auf ihre Wirksamkeit bei AD untersucht.

31

31.5 Wirkmechanismen

31.5.1 Calciumhomöostase

Während in der Theoriebildung ursprünglich durchblutungsfördernde Aspekte wie Vasodilatation oder Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes oder Modelle zur Ökonomisierung des Sauerstoffverbrauchs und der Glucoseutilisation des Gehirns im Zentrum der Erklärung »zentralnervöser« Effekte von Antidementiva (Nootropika) standen, wurde später in der Ätiopathogenese demenzieller Erkrankungen, besonders der vaskulären Demenz, eine Störung der zellulären Calciumhomöostase angenommen. Nach diesem Modell kommt es bei demenziellen Syndromen zu einem **pathologisch erhöhten Einstrom von Ca^{2+}-Ionen**. Calciumantagonisten wie z. B. Nimodipin können diesen Einstrom durch einen spannungsabhängigen Subtyp der Calciumkanäle hemmen und sollten dadurch eine protektive Wirkung auf das Neuron erreichen.

In diesem Zusammenhang steht auch die **Glutamathypothese der Demenz**. Sie geht davon aus, dass ein Überschuss der exzitatorischen Aminosäure *N*-Methyl-D-Aspartat (NMDA) zu einem vermehrten Calciumeinstrom in die Zelle führt, der deren Untergang zur Folge hat. Niedrigaffine **NMDA-Antagonisten** wie z. B. Memantine verhindern dieses *cell globbing*, reduzieren die pathologische Überaktivität (»Grundrauschen«) des NMDA-Rezeptors und erhöhen so die Wahrscheinlichkeit, dass das Signal-Rausch-Verhältnis normalisiert wird und »Lernsignale« neuronal besser prozessiert werden können (Kornhuber u. Knöpfel 2001; ▶ 31.6.2). Memantine wurde in Deutschland schon seit ca. 20 Jahren als Medikament bei »Hirnleistungsstörungen« eingesetzt und ist seit 2002 als Antidementivum bei der AD mittlerer bis schwerer Ausprägung (MMSE-Score < 15) zugelassen.

31.5.2 Cholinerges Defizit

Die konsistenten Befunde, dass als gemeinsame Endstrecke bei Demenzen durch Untergang der cholinergen Ursprungsneurone im Nucleus basalis Meynert ein synaptischer Acetylcholinmangel vorliegt, führten dazu, Substanzen zur Beeinflussung des cholinergen Systems zu entwickeln. Verschiedene Strategien wurden angewandt, u. a.

- Gabe von Präkursoren wie Cholin und Lecithin,
- des Weiteren Hemmung des Abbaus von Acetylcholin z. B. durch Physostigmin und
- Gabe von Agonisten des Muskarin- oder Nikotinrezeptors wie z. B. Arecholin.

Allerdings haben sich nur die AChI **Donepezil, Rivastigmin** und **Galantamin** in großen, internationalen, prospek-

tiven, randomisierten, plazebokontrollierten doppelblind durchgeführten Einjahresstudien als wirksam **und** verträglich erwiesen und gelten nach allen evidenzbasierten Leitlinien als Therapie der ersten Wahl bei leichter bis mittelschwerer AD, Rivastigmin ebenfalls bei Parkinson-Demenz.

31.5.3 Anti-Amyloid-Strategien

Eine verminderte Clearance und somit eine vermehrte **Ablagerung des toxischen, unlöslichen β-Amyloids** (Aβ) wird als eine frühe und wichtige Komponente des ätiopathogenetischen Prozesses bei der AD angesehen, in deren Folge eine ganze Kaskade von neuronal schädigenden Mechanismen (Inflammation, Freisetzung freier Radikale, Metallionen-Interaktionen, Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen) schließlich zum Untergang von Synapsen und Neuronen mit dem klinischen Bild der Demenz führt (▶ Kap. 11; Master et al. 2006). Folglich gibt es zahlreiche Ansätze, um die Aβ-Konzentration im Gehirn von Patienten mit AD zu beeinflussen.

Aktivität der Sekretasen

Da eine vermehrte Aktivität der β- und γ-Sekretasen zu einem erhöhten Anfall des toxischen, unlöslichen β-Amyloids führt, sind Substanzen zur Inhibition der γ-Sekretasen entwickelt worden, die sich derzeit in klinisch früher Phase IIA befinden; bisher wurden noch keine für Humananwendung sicheren **β-Sekretase-Inhibitoren** entwickelt. Umgekehrt verspricht man sich von der Entwicklung **α-Sekretase-stimulierender Substanzen** eine verminderte Ablagerung von unlöslichem, toxischem β-Amyloid; präklinische Untersuchungen sind überzeugend, klinische Studien dazu in Vorbereitung. Bei diesen Therapiestrategien muss allerdings bedacht werden, dass länger andauernde γ-Sekretase-Hemmung möglicherweise zu schwer vorhersehbaren Nebenwirkungen führen könnte (Garino et al. 2006; Siemers et al. 2006; Lichtenthaler u. Haass 2004).

Statine

In diesem Zusammenhang steht auch die Gabe von Statinen als eine mögliche Therapiestrategie bei AD, da die Aktivität der β- und γ-Sekretasen durch ein cholesterinarmes Milieu vermindert wird (d. h., es fällt weniger toxisches β-Amyloid an; ◘ Abb. 31.1).

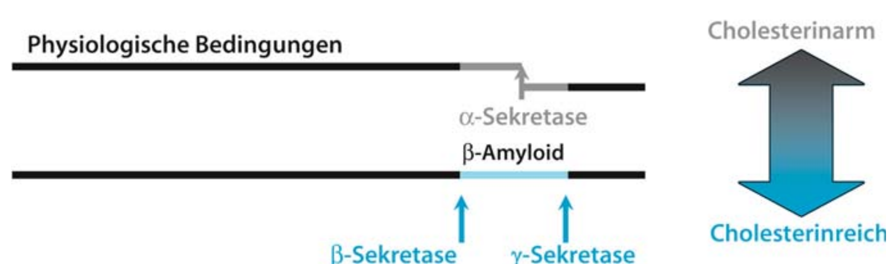
Ergebnisse kleinerer Studien zur Wirksamkeit von Statinen bei der AD sind zwar viel versprechend, große prospektive Studien mit mindestens einjähriger Behandlungszeit stehen aber noch aus (Simons et al. 2002; Sparks et al. 2005, 2006). Eine neuere epidemiologische Untersuchung sowie pharmakologische Studien lassen zudem vermuten, dass die möglichen positiven Effekte von Statinen auf kognitive Funktionen nicht ausschließlich über deren cholesterinsenkende Wirkung vermittelt wird und zudem abhängig vom APO-E-Allel-Status der Patienten sind (Bernick et al. 2005; Canevari u. Clark 2007). Des Weiteren gibt es erste präklinische Hinweise, dass eine gedächtnisfördernde Wirkung von Simvastatin unabhängig von der zerebralen Aβ-Beladung transgener, Amyloid-überexprimierender Mäuse ist (Li et al. 2006).

Es könnte somit sein, dass Statine zusätzlich zu ihrem Einfluss auf den Cholesterinmetabolismus und auf die Aβ-Prozessierung **weitere Kognitionseffekte** haben, die zurzeit noch nicht charakterisiert sind. Schließlich wird in einem kritischen Review angemerkt, dass AD mitnichten eine einheitliche klinische Entität ist und dass sich die weitaus häufigeren Fälle von sporadischer AD in ihrer Pathophysiologie möglicherweise deutlich von den viel selteneren familiären Formen unterscheiden, sodass die an präklinischen, transgenen Mausmodellen gefundenen Zusammenhänge zwischen β-Amyloid und Statinen nicht auf die Mehrzahl der Patienten mit AD übertragbar sind (Hoyer u. Riederer 2007).

Immunisierung

Um die vermehrte Ablagerung von unlöslichem toxischem β-Amyloid von vornherein zu verhindern oder aber bereits abgelagertes zu eliminieren, wurde eine Immunisierungsstrategie entwickelt (Schenk et al. 1999).

Tierexperimentelle Daten bei Amyloid-überexprimierenden Mäusen zeigten, dass eine Aβ-Immunisierung kognitive Einbußen und Plaque-Vermehrung verhindern und außerdem die Plaque-Anzahl reduzieren kann. Andere präklinische Studien lassen vermuten, dass die Bindung von Antikörpern oder anderen Molekülen an peripheres Plasma-Amyloid zu einer **Drainage von β-Amyloid**



◘ Abb. 31.1. Liegt vermehrt Cholesterol in der Zellmembran vor, werden v. a. β-, aber auch γ-Sekretasen aktiviert, d. h., die Produktion von unlöslichem β-Amyloid steigt, was wiederum zu einer vermehrten Plaque-Bildung führt

aus dem Gehirn führt. Diese Beobachtungen waren Anlass zur Formulierung der sog. *peripheral sink hypothesis*, die davon ausgeht, dass »schädliches« zerebrales Amyloid nach peripher abgeleitet werden kann (Matsuka et al. 2003, 2005).

Die erste Vakzinierungsstudie mit β-Amyloid hat in einer klinischen Prüfung bei Patienten mit AD allerdings zum vermehrten Auftreten von Meningoenzephalitiden geführt (18 Patienten von insgesamt 300, drei davon sind verstorben), weshalb die klinische Erprobung mit diesem Antigen 2002 abgebrochen wurde. Kürzlich wurde in diesem Zusammenhang veröffentlicht, dass in der Post-mortem-Untersuchung des Gehirns einer Patientin, die geimpft worden war, kaum Amyloid-Plaques gefunden wurden. Allerdings ist nicht geklärt, ob dieser hirnpathologische Befund auch mit einer verbesserten kognitiven Leistung dieser Patientin einhergegangen ist. Außerdem wurde aus einem an dieser Studie teilnehmenden Zentrum (Zürich) berichtet, dass solche Patienten, die auch tatsächlich Antikörpertiter entwickelt hatten, in einigen neuropsychologischen Funktionsmaßen besser abschnitten als solche, die diese Titer nicht zeigten (Nicoll et al. 2003).

Grundsätzlich erscheinen die **aktiven Immunisierungsmodelle** viel versprechend, wenn es gelingt, zuverlässig potenziell gefährliche Autoimmunreaktionen, d. h. eine Überaktivität von Mikroglia und Monozyten (erstere scheint wichtig für die Phagozytose von β-Amyloid), zu vermeiden. Möglicherweise ist die Gabe des Antigens über die Mukosa, z. B. durch intranasale Applikation, ein Weg, hauptsächlich IgA und weniger zelluläre Immunität zu stimulieren; Versuche mit transgenen Tieren weisen in diese Richtung (Maier et al. 2005; Seabrook et al. 2006).

Eine weitere Anti-Amyloid-Strategie stellt die **passive Immunisierung** dar. Die Beobachtung, dass intravenöse humane Immunglobulingabe (iv-IGs) zu einer Abnahme von β-Amyloid im Liquor cerebrospinalis und einem Anstieg dieses Proteins im Serum bei einer kleinen Gruppe (n = 8) von Alzheimer-Patienten führte und gleichzeitig die »normalerweise« zu erwartende kognitive Verschlechterung der Patienten angehalten werden konnte (18 Monate Beobachtung und Behandlung mit iv-IGs), wurde als Hinweis gewertet, diesen Ansatz weiterzuverfolgen (Adamik et al. 2006). Wie der NIH-Website zu entnehmen (*www.clinicaltrials.gov*), wurde diesbezüglich kürzlich eine Phase-II-Einjahresstudie bei 24 Patienten gestartet.

Eine andere Methode der passiven Immunisierung stellt die Applikation von in Zellkulturen generierten **monoklonalen Antikörpern** dar. Dieser Weg wird zurzeit in einer klinischen Phase-IIA-Studie bei ca. 240 Patienten und zwei Jahren Behandlungs- bzw. Beobachtungzeitraum untersucht, erste Ergebnisse sind Ende 2008/Anfang 2009 zu erwarten (Elan Pharmaceuticals: AAB-001 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease; *http://www.clinicaltrials.gov*).

31.5.4 Anti-Tau-Hyperphosphorylisierungsstrategien

Neben den Amyloid-Plaques sind **aggregierte Neurofibrillenbündel** die pathologischen Kennzeichen der AD (▶ Kap. 11). Diese beiden Veränderungen sind nicht unabhängig voneinander. Im Rahmen der **Amyloidkaskaden-Hypothese** wird die Hyperphosphorylierung von Tau, die zur Bildung der Neurofibrillenaggregate bei Alzheimer-Patienten führt, als eine Folge der vermehrten unlöslichen Aβ-Produktion im Gehirn dieser Patienten gesehen.

Da gezeigt wurde, dass u. a. verschiedene Kinasen Tau hyperphosphorylieren, sind Stategien entwickelt worden, diese Kinasen zu inhibieren. Eine solche Kinase ist die **Glykogensynthase-Kinase-3 β** (GSK-3 β), welche in der Zellkultur Tau-Protein hyperphosphoryliert (Bhat et al. 2004). Diese Prozesse können durch Lithium gehemmt werden. Bisher gibt es aber aus epidemiologischen Studien keine Hinweise, dass Menschen, die über viele Jahre mit Lithium behandelt wurden (wie z. B. bipolar-affektiv Erkrankte), vor dem Ausbruch einer AD geschützt wären; eine kleinere, noch nicht veröffentlichte Studie mit Lithium bei Alzheimer-Patienten hat keinen Effekt gezeigt (Dunn et al. 2005). Kürzlich wurde eine doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit einem GSK-3 β-Inhibitor beendet, auch hier stehen die Ergebnisse noch aus.

Möglicherweise könnten auch Antiepileptika wie Valproat die pathologische Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins bei der AD inhibieren, präklinische oder klinische Studien liegen dazu bisher nicht vor (Loy u. Tariot 2002).

31.5.5 Neuroprotektive Strategien

Die meisten der oben besprochenen, in der Entwicklung befindlichen Substanzen zum Einsatz bei Demenzen erscheinen im Grunde genommen vielversprechender als **Neuroprotektiva** denn als Antidementiva, da diese Wirkmechanismen sehr früh in der Ätiopathogenese der Erkrankung (vermutlich Jahrzehnte vor dem klinischen Ausbruch der Erkrankung) wichtig sind und bei klinisch ausgeprägter Symptomatik nicht mehr relevant – es sei denn, es gelänge, Substanzen oder Strategien zu entwickeln, die tatsächlich im Sinne der *peripheral sink hypothesis* eine nebenwirkungsarme »Abräumung« unlöslicher Aβ-Komplexe bewerkstelligen **und** gleichzeitig kognitive Leistungen wiederherstellen bzw. wenigstens auf dem zu Beginn der Behandlung vorhandenen Stand halten.

Studien zur **Primärprävention** von Demenzen liegen wegen des offensichtlichen großen zeitlichen und ökonomischen Aufwandes, aber auch wegen ethischer Gesichts-

punkte, die eine jahrzehntelange, plazebokontrollierte Anwendung von Substanzen bei zum Einschluss in eine solche Langzeituntersuchung gesunden Menschen beinhaltet, nicht vor und sind nach Kenntnis der Autoren auch nicht in Planung.

Die wissenschaftlichen Aktivitäten fokussieren zurzeit auf die **Sekundärprävention** bei Probanden mit *mild cognitive impairment* (MCI), von denen bekannt ist, dass sie ein hohes Risiko haben, eine AD zu entwickeln, besonders wenn sie dem sog »amnestischen« Subtyp von MCI angehören (Schmidtke u. Hermeneit 2007). In diesem Zusammenhang liegen zwei große internationale Studien mit insgesamt mehr als 2000 Patienten mit MCI (nicht nur »amnestischer« Subtyp) vor, die entweder über zwei Jahre mit **Galantamin** oder über vier Jahre mit **Rivastigmin** behandelt wurden mit dem Ziel, die Konversion zur AD signifikant im Vergleich zu Plazebo zu senken. In beiden Studien konnte keine Überlegenheit der AChI bezüglich der Konversionsrate gezeigt werden (Loy u. Schneider 2006; Feldman et al. 2007).

Des Weiteren wird gegenwärtig in großen nationalen und internationalen Kollaborationsprojekten an der Erstellung von validen biologischen Parametern wie

- Konzentration von verschiedenen Aβ-Proteinen im Liquor cerebrospinalis,
- strukturellen, volumetrischen und spektroskopischen Neuroimaging-Prozeduren und
- PET-Labeling von zerebralem Amyloid

gearbeitet, um frühzeitig in vivo verlässliche Indikatoren für Krankheits- und Medikationseffekte zur Verfügung zu haben (Simonsen et al. 2007; Villemagne et al. 2005).

Wie oben bereits ausgeführt (► 31.5.4), spielen nach dem Modell der Amyloidkaskaden-Hypothese weitere pathologische Prozesse wie Inflammation und pro-oxidative Vorgänge eine wesentliche Rolle bei der Progredienz der AD (und vermutlich auch anderer Demenzen). Substanzen, die diese Prozesse möglicherweise verhindern könnten wie z. B. Antiphlogistika oder Antioxidanzien, einschließlich Östrogene und Vitamine, werden in ► 31.6 behandelt.

31.6 Spezieller Teil

31.6.1 Acetylcholinesterasehemmer

Als erste Substanz der Klasse der AchI (Acetylcholinesterasehemmer, auch Cholinesterasehemmer genannt) wurde **Tacrin** in Europa und den USA mit der Indikation zur Verminderung der Intensität der Hauptsymptome der AD (hauptsächlich Gedächtnis, Praxis und Stimmung) zugelassen. Mittlerweile ist Tacrin in Deutschland nicht mehr erhältlich. Die Hauptprobleme waren die meist viermal tägliche Gabe aufgrund der kurzen Halbwertszeit und insbesondere die Hepatotoxizität. Unter Dosierungen, die die beste Wirkstärke aufwiesen, zeigten bis zu 60% der Patienten Erhöhungen der Leberenzyme um über das Dreifache, was nicht tolerabel war, selbst, wenn es sich dabei um eine reversible Veränderung handelte. Ein paar Jahre nach Tacrin wurden **Donepezil**, **Rivastigmin** und **Galantamin** zur Behandlung der leichten bis mittelschweren AD zugelassen.

Obwohl alle diese Substanzen AChI sind, unterscheiden sie sich im **Mechanismus der Cholinesteraseinhibition** und anderen Eigenschaften. Cholinesteraseinhibition kann durch verschiedene Mechanismen mediiert werden und ist charakterisiert als reversible, irreversible oder pseudoirreversible Hemmung. Zusätzlich ist das Verhältnis zwischen Cholinesterase, Acetylcholin und dem Cholinesteraseinhibitor entweder kompetitiv oder nichtkompetitiv. Die Spezifität der Cholinesteraseinhibition kann außerdem unterschiedlich sein, mit verschiedener Affinität für die Acetyl- und die Butyrylcholinesterase. Schließlich können sich diese Substanzen in dem Ausmaß unterscheiden, in dem sie die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren in ihrer Sensitivität modulieren. Die Gruppe der AChI kann also bezüglich vieler klassischer pharmakokinetischer und -dynamischer Parameter variieren: Im Ausmaß der Proteinbindung, der Dauer der Wirkung und den Interaktionen der Substanzen können sich die einzelnen Wirkstoffe unterscheiden.

Donepezil

Pharmakologie

Donepezil ist ein Piperidincholinesteraseinhibitor mit **reversiblen** Eigenschaften, der kompetitiv und nichtkompetitiv wirkt. Es ist 100%ig bioverfügbar und erreicht den höchsten Plasmaspiegelwert ca. 3–5 h nach der oralen Verabreichung. Es gibt keine Interaktion mit der Nahrungszufuhr. Donepezil ist hochgradig proteingebunden und wird über Cytochrom-P450, insbesondere die 2D6- und 3A4-Isoenzyme, metabolisiert. Donepezil hat eine lange Serumhalbwertszeit zwischen 70 h und 80 h, deshalb kann es einmal täglich gegeben werden.

Donepezil hat eine höhere Affinität zur Acetylcholinesterase als zur Butyrylcholinesterase. Das Verhältnis beträgt ungefähr 1252:1. Diese **relative Selektivität** könnte Ursache für eine niedrige Inzidenz peripherer cholinerger Nebenwirkungen sein. Je nach Gewebe existieren Unterschiede im Ausmaß der Acetylcholinesteraseinhibition. Sie beträgt für den Skelettmuskel der Ratte 0,22 nmol/l, für das Gehirn der Ratte 0,82 nmol/l und für den menschlichen Erythrozyten 1,03 nmol/l (Rogers et al. 1998). Durch Behandlung mit 5 mg Donepezil erzielt man bei Patienten mit AD eine Inhibition der Acetylcholinesterase von etwa 64%, bei einer Dosis von 10 mg liegt die Hemmung bei etwa 78%. Über die Inhibition der Acetylcholinesterase hinaus steigert Donepezil dosisabhängig die extrazelluläre Konzentration von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn.

Die Substanz unterliegt einem ausgeprägten hepatischen First-Pass-Metabolismus. Einer der Hauptmetabolite, 6-Desmethyl-donepezil, weist eine der Ursprungssubstanz vergleichbare pharmakologische Aktivität auf. Es existieren **pharmakokinetische** Unterschiede zwischen älteren Menschen und jungen Kontrollpersonen. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration und die Plasmahalbwertszeit ist bei Älteren länger, das Verteilungsvolumen größer als bei jungen Probanden (Ohnishi et al. 1993).

Eine kompensierte Leberzirrhose oder eine mittelschwere Niereninsuffizienz beeinflusst die Ausscheidung nach einer einmaligen Dosis von 5 mg Donepezil nicht signifikant.

Interaktionen, Nebenwirkungen und Dosierung

Cimetidin und Ketoconazol erhöhen die Plasmakonzentration von Donepezil. Mit Bezug auf die aktuellen Richtlinien der *Food and Drug Administration* (FDA) wurden diese Effekte von den Autoren jedoch als klinisch nicht relevant bewertet. Bei gesunden Probanden (n = 12) ergab sich kein nennenswerter Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Digoxin, Theophyllin und Warfarin. Dennoch können bei diesen Substanzen bereits leichte Schwankungen der Plasmakonzentration klinisch relevant sein. Aus diesem Grund sollte bei Behandlungsbeginn unter Komedikation mit Donepezil die Plasmakonzentration der genannten Substanzen engmaschig überwacht werden. Mögliche Arzneimittelinteraktionen mit **antipsychotisch** wirksamen Wirkstoffen wurden in klinischen Studien bisher nicht systematisch untersucht. Gerade aber diese Gruppe von Psychopharmaka wird regelmäßig zur Behandlung von Agitation, Aggression, Schlafstörungen und psychotischen Symptomen bei dementen Patienten eingesetzt. Antipsychotische Substanzen, die ebenfalls über das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden, sollten daher vorsichtig mit Donepezil kombiniert werden (weitere Einschränkungen des Einsatzes von atypischen Antipsychotika bei gerontopsychiatrischen Patienten: ◘ Tab. 31.2 und ► Kap. 38).

Die Verträglichkeit von Donepezil hängt in erster Linie von der Dosierung und der Geschwindigkeit der Dosissteigerung ab. In Kurzzeitstudien bis zu 24 Wochen entwickelten Patienten, die 10 mg Donepezil erhielten, häufiger **unerwünschte Arzneimittelwirkungen** und brachen in größerer Anzahl die Behandlung ab als Patienten, die 5 mg Donepezil oder Plazebo erhielten (etwa 9–18% vs. 4–9%). Jedoch wurden die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gut toleriert. Sie betrafen erwartungsgemäß den Gastrointestinaltrakt mit Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen und Gewichtsabnahme oder das zentrale Nervensystem im Sinne von Schwindel, Verwirrung, Schlaflosigkeit und Müdigkeit. Außerdem gab es Muskelkrämpfe.

Eine offene Titrationsstudie zeigte, dass eine **einschleichende Dosierung** von Donepezil mit einer geringeren Rate unerwünschter Wirkungen einhergeht. Daher sollten 5 mg über mindestens zwei Wochen konstant gegeben werden, bevor man zur maximalen Tagesdosis von 10 mg gelangt. Des Weiteren ist es möglich, mit einer initialen Dosis von 2,5 mg zu beginnen. Laut Fachinformation des Herstellers geht das plötzliche Absetzen von Donepezil nicht mit einem Rebound-Effekt einher. Es existieren jedoch Einzelfallberichte, bei denen das Auftreten von Agitation und Verwirrung nach abruptem Absetzen beschrieben wurde. Dieses Phänomen ist grundsätzlich bei allen AChI möglich, es wurden bisher jedoch keine systematischen Untersuchungen hierzu durchgeführt. Die Rate **cholinerger Nebenwirkungen** einschließlich einer Reduktion der Herzfrequenz überstieg auch in der Titrationsstudie jene der Plazebogruppe (Rogers et al. 1998). Eine Hepatotoxizität ist bei Donepezil nicht bekannt. In einer offenen Langzeitstudie über 84 Wochen zeigte sich eine kumulative Rate unerwünschter Wirkungen von 83%. Jedoch brachen nur 4% der Teilnehmer die Studie vorzeitig ab. Die Inzidenz von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen belief sich auf 26%. Allerdings führten nur 7% davon zu einem Absetzen der Studienmedikation. In einer der weiteren Studien ergab sich unter der Behandlung mit 10 mg Donepezil im Vergleich zu Plazebo oder 5 mg Donepezil eine verdoppelte Inzidenz solcher schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen, in anderen Studien wurden hingegen keine signifikanten Differenzen evident (Winblad et al. 2001).

Donepezil wird 1 × täglich in einer Dosierung von 5–10 mg verabreicht. Eine erhöhte cholinerge Aktivität ist nicht nur dafür bekannt, Bradykardie auszulösen, sondern hat auch eine ausgeprägte Wirkung auf die Schlafarchitektur einschließlich eines erhöhten Arousals. Daher halten die Autoren – entgegen der Meinung anderer Kliniker – die Gabe am Morgen für sinnvoller.

Studienlage

Seit 1996 wurden bisher sieben randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Multicenter-Studien aus Europa und den USA publiziert, in die fast 3000 Patienten mit AD eingeschlossen wurden. Zur klinischen Verlaufskontrolle fand die ADAS-cog-Skala (*Alzheimer Disease Assessment Scale*) in sechs Studien Verwendung. Bis auf eine Ausnahme verbesserte sich der mittlere ADAS-cog-Score in der Verumgruppe statistisch signifikant im Vergleich zur Plazebogruppe in allen kontrollierten Studien. Die CIBIC-plus-Skala (*Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Information*) wurde zur Beurteilung der grundlegenden klinischen Effekte in sechs Studien als sekundäres Kriterium herangezogen und bestätigte die statistisch signifikanten, unter Verwendung der ADAS-cog-Skala erhobenen Befunde zugunsten von Donepezil. Auch die Ergebnisse des MMSE-Tests

und, sofern verwendetet, die SB (*Servere Dementia Battery*) zeigten eine dosisabhängige, jedoch nicht immer statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik.

Die Untersuchung der **Aktivitäten des täglichen Lebens** (ADL) und der Lebensqualität ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Studienarmen, mit Ausnahme der von Feldman et al. (2001) durchgeführten Untersuchung. Dennoch zeigen sich in der Einschätzung dieser Kriterien bessere Ergebnisse für die Verum- als für die Plazebogruppe mit einer großen interindividuellen Variabilität. Zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit von Donepezil wurden im Jahr 1999 zwei weitere Studien durchgeführt, die 2001 von Winblad et al. (2001) und von Mohs et al (2001) publiziert wurden. Im Gegensatz zu vorausgegangenen Untersuchungen fokussierten diese nicht auf die kognitiven Funktionen, sondern auf die Beeinträchtigungen der Alltagskompetenzen; beide Studien fanden in dieser Domäne eine Überlegenheit von Donepezil. Eine erste Studie, die auch Patienten mit schwerer AD einschloss (bei einem MMSE-Score von ≤11), zeigte bei der Verwendung des CIBIC-plus eine im Vergleich zu Plazebo statistisch signifikante Wirksamkeit von Donepezil.

Die Wirksamkeit von Donepezil wurde kürzlich in zwei weiteren kleinen Studien an Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese untersucht. Eine statistisch signifikante Verbesserung kognitiver Leistungen konnte nicht nachgewiesen werden. Aufgrund nachteiliger Effekte auf die Alltagskompetenzen und Mobilität kann Donepezil derzeit nicht zur Behandlung dieser Störung empfohlen werden. Anders sieht es bezüglich der DLK aus; hier werden positive Wirkungen mit Donepezil berichtet.

Die Ergebnisse der AD2000-Studie einschließlich deren Einschränkung finden sich in ► 31.2.

Rivastigmin

Pharmakologie

Rivastigmin ist ein Carbamat, das die Acetylcholinesterase **und** besonders die neuronale Butyrylcholinesterase inhibiert. Der Mechanismus der Wirkung auf die Cholinesterase wird als **pseudoirreversibel** bezeichnet, was bedeutet, dass Rivastigmin, obwohl es genauso an die Cholinesterase bindet, wie irreversible Inhibitoren es tun, gleichzeitig von ihr metabolisiert wird. Dieser Umstand produziert einen pseudoirreversiblen Status, der begründet, dass Rivastigmin eine Plasmahalbwertszeit von 10 h hat – viel kürzer, als man es von einem irreversiblen AChI erwarten würde. Irreversible Inhibitoren sind aktiv für die Zeit, die notwendig ist, um die Cholinesterase zu regenerieren, also 2–4 Wochen.

Die **Bioverfügbarkeit** von Rivastigmin liegt ungefähr bei 40%, und die Zeit bis zur maximalen Konzentration beträgt zwischen 30 min und 2 h. Rivastigmin, mit Wirkung auf die Acetylcholinesterase und die Butyrylcholinesterase, ist zudem selektiv für Enzymmonomere und für bestimmte Hirnareale wie z. B. den Kortex und den Hippokampus. Rivastigmin wird eine geringere anticholinerge Potenz als Physostigmin, seinem historischen Vorläufer, zugeschrieben (Anand et al. 2003). Hinsichtlich der peripheren Inhibition der Acetylcholinesterase durch Rivastigmin sind keine Daten verfügbar. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verlangsamt sich die Absorption der Substanz, und die maximal erreichbare Plasmakonzentration sinkt um etwa ein Drittel (Enz et al. 1991). Im Vergleich zum nüchternen Zustand steigt jedoch die Bioverfügbarkeit um etwa 30% an. Trotz der Absorptionsverlangsamung sollte Rivastigmin gemeinsam mit den Mahlzeiten verabreicht werden, um potenzielle unerwünschte klinische Begleiteffekte zu reduzieren.

Die Substanz unterliegt einer schnellen und umfassenden Metabolisierung hauptsächlich durch Cholinesterasen. Im ZNS und im peripheren Gewebe wird Rivastigmin sofort durch Hydrolyse der Carbamatgruppe verändert. Das nun decarbamylierte phenolische Substrat wird in der Leber durch Desmethylierung und/oder Konjugation mit Sulfatgruppen weiter metabolisiert.

Interaktionen, Nebenwirkungen und Dosierung

Es gibt einige Interaktionen zwischen der Nahrungsaufnahme und der Absorption. Die Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 40%. Der Metabolismus ist komplett nichthepatisch. Daher wird davon ausgegangen, dass es nur minimale pharmakokinetische Interaktionen gibt. Allerdings kann es eine Rolle spielen, wenn bei älteren Patienten die Kreatinin-Clearance vermindert ist und damit der Plasmaspiegel auf das Doppelte ansteigen kann. Bisher wurden keine wichtigen pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Applikation von Digoxin, Warfarin, Diazepam oder Fluoxetin beschrieben. Allerdings fand sich eine relevante Interaktion mit **Paroxetin** (Bentue-Ferrer et al. 2003). In retrospektiven Analysen klinischer Studien zeigte sich kein Hinweis auf eine Zunahme der Inzidenz unerwünschter Wirkungen oder eine Veränderung der Pharmakokinetik, wenn die Patienten gleichzeitig mit Analgetika, nichtsteroidalen Antiphlogistika, antianginösen Substanzen, Antiemetika, Antidiabetika, Antihypertensiva, β-Blockern, Benzodiazepinen, Calciumkanalblockern, Östrogenen und inotropen Substanzen behandelt wurden (Jann et al. 2002). Diese Daten müssen noch in der klinischen Anwendung überprüft werden. Bisher existiert eine standardisierte Untersuchung über Interaktionen zwischen Rivastigmin und **antipsychotisch wirksamen Substanzen**. Diese klinische Studie wies auf eine gute Verträglichkeit der Kombination Rivastigmin und Risperidon hin (Weiser et al. 2002).

Die bisher publizierten Daten lassen keine endgültige Evaluation der **unerwünschten Arzneimittelwirkungen** von Rivastigmin zu. Rösler et al. (1999) berichteten über Müdigkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Anorexie und Abdominalschmerzen, das für cholinerge Substanzen typische Nebenwirkungsprofil. Die unerwünschten Wirkungen wurden um 5% häufiger unter Rivastigmin in höherer Dosis (6–12 mg) beobachtet als unter Plazebo oder unter niedrig dosierter, allerdings nicht antidementiv wirksamer Therapie. In den kürzeren Studien (weniger als 52 Wochen) lag die Abbruchrate zwischen 7% und 25%. Am häufigsten kommt **Übelkeit** bei 50% der Patienten und **Erbrechen** bei 34% der Patienten vor. In einer klinischen Untersuchung der DLK vollendeten 77% der Patienten eine Therapiestudie mit Rivastigmin (McKeith et al. 2004). Das Nebenwirkungsspektrum entsprach jenem, das auch in den Studien zur AD beobachtet werden konnte. Hinweise auf eine Beeinträchtigung motorischer Funktionen ergaben sich nicht. Wilkinson et al. veröffentlichten 2002 eine offene Studie, in der 116 Patienten mit AD unter der Behandlung mit Donepezil und Rivastigmin verglichen wurden. Ärzte und Angehörige berichteten über eine größere Zufriedenheit und mehr Wohlbefinden bei den mit Donepezil behandelten Patienten. Zur Validierung dieser Ergebnisse sind jedoch weitere Studien notwendig, die über einen längeren Zeitraum ein wesentlich größeres Patientenkollektiv einschließen sollten.

Bewährt hat sich bei Rivastigmin eine **einschleichende Behandlung**, beginnend mit 2×1,5 mg/d und einer wöchentlichen Dosissteigerung um 1,5 mg bis zu einer maximalen Dosis von 12 mg/d. Seit neuestem ist Rivastigmin auch in Pflasterapplikationsform erhältlich, welche entsprechend einer sechsmonatigen Vergleichsstudie bei AD-Patienten die Verträglichkeit der Substanz verglichen mit der oralen Anwendung deutlich verbessert (Winblad et al. 2007).

Studienlage

Untersuchungen an großen Patientenkollektiven wurden mit unterschiedlich definierten Endpunkten durchgeführt. Die Einschätzung der Anzahl der Patienten, die mit Rivastigmin behandelt wurden, ist schwierig, da Ergebnisse verschiedener Subanalysen aus bereits veröffentlichten klinischen Studien separat publiziert wurden. In den hier zur Übersicht herangezogenen Studien (12–114 Wochen) wurde ein Probandenkollektiv von fast 2000 Teilnehmern berücksichtigt. Die Wirksamkeit von Rivastigmin wurde in Dosierungen von 6–12 mg gefunden.

Die erste offene AChI-Studie von 104 Wochen Dauer wurde durchgeführt, um die **Langzeiteffekte** von Rivastigmin im Vergleich zu einer vorausgegangenen multinationalen Untersuchung zu evaluieren. Die Drop-out-Rate war mit 65% hoch. Als Begründung wurden Rücknahme der Einwilligung, Todesfälle, unerwünschte Wirkungen, Behandlungsfehler sowie unspezifische Gründe angegeben. Dennoch zeigten die Studienergebnisse einen positiven Effekt von Rivastigmin auf Stimmung und Halluzinationen. Der Punktwert für paranoide Symptome, Aggressivität und Aktivitätsverlust veränderte sich hingegen nicht. In den Langzeitstudien erreichten die Patienten, die später auf Rivastigmin eingestellt wurden, nicht die gleichen ADAS-cog- und CIBIC-plus-Verbesserungen als jene Patienten, die bereits initial auf Rivastigmin eingestellt worden waren. Dies veranlasste die Autoren zu der Empfehlung eines möglichst **frühzeitigen Behandlungsbeginns** (Gabelli 2003).

Drei weitere Studien beschäftigten sich mit speziellen Aspekten der Demenztherapie, einer Analyse von **vaskulären Risikofaktoren** bei AD-Patienten. Patienten mit vaskulären Risikofaktoren schienen im Vergleich zu Patienten ohne diese etwas mehr von einer Behandlung mit Rivastigmin zu profitieren. Die Verträglichkeit von Rivastigmin war in beiden Gruppen vergleichbar. Im Anschluss an eine Pilotstudie wurde an 120 Patienten mit DLK eine doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte klinische Studie durchgeführt. Hinweise für die Wirksamkeit von Rivastigmin waren in der NPI-4-Subskala (*Neuropsychiatric Inventory*), die wahnhaftes Erleben, Halluzinationen, Apathie und Depressionen misst, statistisch signifikant. Auch diese Ergebnisse müssen im Rahmen weiterer Untersuchungen validiert werden.

Eine neue Studie (Emre et al. 2004) belegt die Wirksamkeit von Rivastigmin bei der **Parkinson-Demenz**, wofür das Präparat kürzlich zugelassen wurde.

Galantamin

Pharmakologie

Das pflanzliche Alkaloid Galantamin ist ein mit Codein verwandtes **Phenantren**, das aus *Galanthus nivalis*, dem europäischen Schneeglöckchen, isoliert werden kann. Der Extrakt enthält zusätzlich Norgalantamin, allerdings in weniger als 1%iger Konzentration. Das synthetische Produkt ist als Galantaminhydrochlorid erhältlich. Nach der ersten Extraktion 1952 wurde Galantamin Ende der 1950-er Jahre in der ehemaligen UdSSR und den Staaten Osteuropas therapeutisch als Antagonist von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien eingesetzt. Weitere Indikationsgebiete umfassten Myasthenia gravis, progressive Muskeldystrophien, Poliomyelitis und andere neurologische Erkrankungen.

Galantamin ist ein selektiver, **reversibler** AChI, der zudem zu einer allosterischen Modulation des nikotinischen Rezeptors führt. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Öffnungsfrequenz von Ionenkanälen und zur Potenzierung von agonistenaktivierenden Strömen. Die Selektivität für die humane Erythrozyten-Acetylcholines-

terase ist mehr als 50-fach höher als für die Butyrylcholinesterase. Dieses relativ geringe Potenzial zur Inhibition der Butyrylcholinesterase bedingt möglicherweise die geringe Inzidenz für periphere **anticholinerge Nebenwirkungen**. Die Inhibition der zerebralen Acetylcholinesterase ist um den Faktor 10 weniger effektiv als die Inhibition in den Erythrozyten. Die allosterisch-agonistische Wirkung an nikotinischen Rezeptoren ist ein Wirkmechanismus, der ähnlich dem der Benzodiazepine auf die $GABA_A$-Rezeptoren ist. So führt die Aktivierung an dieser Stelle zu einer Fazilitation der Wirkung von Acetylcholin.

Galantamin ist zu weniger als 10% proteingebunden und weist eine sehr hohe **Bioverfügbarkeit** auf. Es interagiert mit Nahrung, ähnlich wie Rivastigmin. Auch Galantamin wird, ähnlich wie Donepezil, von der Leber über Cytochrom-P450-2D6 und -3A4 metabolisiert. Bei jungen, gesunden Probanden erreicht die Bioverfügbarkeit nahezu 100%.

In einem Tiermodell für assoziatives Lernen, dem sog. *eye-blink conditioning task*, welches von der Funktionstüchtigkeit des cholinergen Systems abhängt, wurden durch Galantamin induzierte kognitive Effekte untersucht (Woodruff-Pak et al. 2001). Die mit Galantamin behandelten Tiere zeigten eine Verbesserung des Lernens, eine reduzierte Acetylcholinesterasekonzentration und eine Zunahme der nikotinischen Rezeptorbindung, die sich mit der Zeit wieder abschwächte. Sie war jedoch nach 15 Wochen Behandlungsdauer in der mit Galantamin behandelten Gruppe immer noch höher als in der Kontrollgruppe. Zu der sich daraus ergebenden Frage nach einer möglichen Toleranzentwicklung unter der Langzeitbehandlung mit AChI sind weitere Erkenntnisse über die Plastizität des zerebralen cholinergen Systems erforderlich.

Im Tierversuch ließ sich eine **Akkumulation** von Galantamin in verschiedenen Organen nachweisen (Bickel et al. 1991), insbesondere in der Niere, weniger in Gehirn, Zwerchfell und Lunge. Langsame Metabolisierer verfügen über eine reduzierte Cytochrom-P450-2D6-Aktivität (▶ Kap. 16) und damit über eine um 25% reduzierte Clearance für Galantamin. Der Metabolit Desmethylgalantamin ist klinisch nicht relevant. Bei gleichzeitiger Applikation von Cytochrominhibitoren wie Paroxetin können verstärkt cholinerge Effekte auftreten. Die Clearance von Galantamin ist bei Frauen um 20% niedriger als bei Männern.

Interaktionen, Nebenwirkungen und Dosierung

Bisher sind Daten von mehr als 2000 Patienten aus drei randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studien inklusive einer sechsmonatigen Extensionsstudie bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen verfügbar (Tariot et al. 2000; Raskind et al. 2000; Wilcock et al. 2003). Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich Nebenwirkungen und Abbruchraten zwischen der Plazebo- und der Verumgruppe bei einer Dosis bis 16 mg beobachtet. Höhere Dosierungen führten jedoch bei 32% bzw. 18% der Patienten zu Behandlungsabbrüchen wegen Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Dropout-Rate von 8–9% in den Plazebogruppen. Die Autoren führen die **hohen Abbruchraten** auf eine zu rasche Dosissteigerung zurück.

Unter den Nebenwirkungen dominierten **cholinerge Symptome** wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Gewichtsverlust, Anorexie, abdominale Schmerzen, Schwindel, Kopfschmerz, Tremor und Agitation. Muskelschwäche und Krämpfe wurden hingegen kaum beobachtet und zeigten in allen Gruppen ein vergleichbares Ausmaß (s. oben, Donepezil). Eine leichte, im Vergleich zu Plazebo statistisch signifikante Körpergewichtsreduktion wurde in der Gruppe unter Galantamin beschrieben. Diese Beobachtung weist auf die Notwendigkeit der ausreichenden Nahrungsaufnahme der Patienten hin. Nach den bisherigen Erfahrungen empfiehlt sich eine 2 × tägliche Gabe zu den Mahlzeiten, die Behandlung sollte über vier Wochen mit einer **einschleichenden Dosierung** von 8 mg begonnen werden. Dann kann die Dosis für weitere vier Wochen auf 16 mg angehoben und schließlich auf eine maximale Dosis von 24 mg gesteigert werden. Bei plötzlichem Absetzen der Medikation wurden bislang keine Rebound-Effekte beschrieben. Seit Anfang 2007 liegt Galantamin in Tablettenform in einer Aufbereitung mit verzögerter Freisetzung von 8 mg, 16 mg und 24 mg vor. In Form von Tropfen ist Galantamin ebenfalls erhältlich.

Studienlage

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit können drei Langzeitstudien, die insgesamt mehr als 2200 Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD inkludierten, herangezogen werden. Eine Verbesserung der globalen Funktion im Vergleich zur Baseline wurde von etwa 15% der Patienten unter Plazebo, von 19% unter 24 mg und von 20% unter 32 mg erreicht. 69–80% der Patienten der Kurzzeitstudien und 40% der Patienten aus den zwölf Monate dauernden Langzeitstudien schlossen die Untersuchung vollständig ab. Die Belastung der Angehörigen, gemessen als Zeit, die täglich für die Betreuung der Patienten erforderlich war, konnte unter Galantamin über sechs Monate auf dem Ausgangsniveau gehalten werden. Tendenziell, jedoch ohne statistische Signifikanz, stieg dagegen die für die Aufsicht der Patienten aufzuwendende Zeit in der Plazebogruppe an. In Anbetracht des chronisch-progressiven Verlaufs der Erkrankung spricht eine solche **Stabilität des Krankheitsbildes** über eine Dauer von sechs Monaten für die Effektivität von Galantamin.

Cholinesterasetherapie bei Alzheimer-Demenz

Box

Ein moderater klinischer Nutzen bei der **Behandlung der leichten bis mittelschweren AD** lässt sich für alle drei AChI in vergleichbarem Ausmaß einwandfrei nachweisen. Zu diesem Schluss kommt auch eine neue Cochrane-Database-Veröffentlichung von Birks (2004), in dem alle drei AChI evaluiert werden (Birks 2006). Ob eher Donepezil, Rivastigmin oder Galantamin im Einzelfall der Vorzug zu geben ist, lässt sich gegenwärtig nicht eindeutig beantworten, größere und aussagekräftige Head-to-head-Vergleichsstudien fehlen. Es gibt Hinweise, dass die AChI auch bei schwerer AD wirken, eine Zulassung für diese Indikation besteht aber nicht. Rivastigmin ist zugelassen für die Parkinson-Demenz. Für alle AChI gibt es aus kleineren klinischen Studien ebenfalls Evidenzen für eine positive Wirkung bei vaskulärer Demenz, aber bisher keine Zulassung.

Eine Zusammenfassung der pharmakologischen Daten der bei AD zugelassenen Substanzen findet sich in Tab. 31.1.

Andere AChI

31

Weitere AChI, die bei Alzheimer-Patienten geprüft wurden, sind Metrifonat und retardiertes Physostigmin. Beide Substanzen wurden als geringgradig wirksam und mit erheblichen Nebenwirkungen belastet identifiziert. Sie werden deshalb in der Indikation »Demenz« nicht weiterverfolgt und hier nicht besprochen.

Acetylcholinesterasehemmung und Neuroprotektion

Dass AChI wirksam zur palliativen Behandlung der AD sind, steht mittlerweile fest (s. oben). Eine umstrittene Frage hingegen ist, ob diese Medikamente auch eine neuroprotektive Wirkung haben. Der Effekt der cholinomimetischen Aktivität auf die Prozessierung des *amyloid precursor protein* (**APP**) in verschiedenen Zellkulturen wurde bereits untersucht (Sinha u. Lieberburg 1999). Cholinerge Stimulation führt offenbar zu einer gesteigerten Produktion von nichtamyloidogenen APP-Fragmenten. In allen Tiermodellen, in denen potenziell amyloidogene Fragmente von APP als eine Konsequenz von Läsionen in verschiedenen neuronalen Populationen angestiegen waren, konnten Cholinomimetika den Prozess normalisieren und die Produktion dieser Fragmente vermindern. Es wurde auch festgestellt, dass die Toxizität von β-Amyloid auf Neurone durch einige AChI vermindert werden kann.

Nikotinerge Stimulation könnte besonders relevant für den Prozess der Neuroprotektion sein und wurde als protektiv für Neuronen gegen Aβ-induzierte Neurotoxizität gefunden. Außerdem scheint die nikotinerge Stimulation die Sekretion von nichtamyloidogenen Formen des APP zu erhöhen. Die Acetylcholinesterase hat nachweislich die Eigenschaft, die Aggregation von β-Amyloid zu fördern, das sich in Form von Plaques ablagert. Antikörper gegen die Cholinesterase blockieren die Aβ-Aggregation in vitro. Ob solche Effekte bezüglich der Aggregation, wie sie mit Antikörpern gegen die Cholinesterasemoleküle in vitro auftreten, auch in vivo durch AChI erzeugt werden, konnte bislang nicht gezeigt werden. Es ist möglich, dass die aggregierenden Effekte der Cholinesterase durch Enzymstellen fazilitiert werden, die von der Cholinesteraseinhibition nicht beeinflusst werden. Alternativ könnte die Cholinesterase durch ihre Inhibition dahingehend verändert werden, dass sie ihre aggregierenden Eigenschaften zumindest teilweise verliert.

Bezüglich einer nikotinergen Stimulation haben einige epidemiologische Studien zeigen können, dass das relative Risiko der **Parkinson-Erkrankung bei Rauchern**

Tab. 31.1. Klinische Pharmakologie der zur Behandlung der AD zugelassenen Substanzen

Charakteristika	Donepezil	Rivastigmin[a]	Galantamin	Memantine
t_{max} (h)	3–5	0,5–2	0,5–1	3–7
Absorption von Nahrungsaufnahme abhängig	Nein	Ja	Ja	Ja
$t_{1/2}$ (h)	70–80	2↑	5–7	60–80
Proteinbindung (%)	96	40	0–20	45
Metabolismus	CYP2D6, CYP3A4	Nichthepatisch	CYP2D6, CYP3A4	Nichthepatisch
Dosis (initial/maximal)	5 mg täglich/ 10 mg täglich	1,5 mg 2 × täglich/ 6 mg 2 × täglich	4 mg 2 × täglich/ 12 mg 2 × täglich	5 mg täglich/ 10 mg 2 × täglich
Wirkmechanismus	AChI	AChI	AChI	NMDA-Rezeptor-antagonist

[a] Rivastigmin ist ein pseudoirreversibler Acetylcholinesterasehemmer, der eine $t_{1/2}$ von 8 h bezüglich der Hemmung der Acetylcholinesterase im Gehirn hat

vergleichsweise (bezogen auf Nichtraucher) vermindert ist. Prävalenzstudien, nicht jedoch Inzidenzstudien, erlaubten anhand von Rauchern vs. Nichtrauchern die Hypothese eines neuroprotektiven Effekts auch bezüglich einer AD. Klinische Studien mit AChI zur Verminderung der Konversionsrate von Probanden mit MCI zur AD waren aber, wie in ► 31.5.5 besprochen, nicht erfolgreich.

Box

Es gibt bisher keine klinischen Evidenzen, dass die AChI im engeren Sinne neuroprotektiv sind, ihre palliative Wirkung steht aber außer Zweifel.

31.6.2 NMDA-Rezeptorantagonisten

NMDA-Rezeptoren

Glutamat ist der häufigste erregende Neurotransmitter im ZNS und entscheidend an der Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt. Unter physiologischen Bedingungen ist Glutamat in die Neurotransmission, z. B. bei Lern- und Gedächtnisleistungen, aber auch in motorische Abläufe involviert. Die glutamaterge Neurotransmission und die kortikalen und subkortikalen Projektionen sind u. a. Grundlage für die normale synaptische Signalübertragung (Erkennung und Weiterleitung) und die synaptische Plastizität. In pathologischen Situationen wie **bei neurodegenerativen Prozessen** (z. B. AD) wirkt Glutamat **zytotoxisch**, d. h., chronisch erhöhte Glutamatkonzentrationen im synaptischen Spalt führen zu Funktionseinschränkungen der Neurone und letztlich zu ihrem Untergang. Der NMDA-Rezeptor, ein Subtyp der Glutamatrezeptoren, vermittelt über einen assoziierten Ca^{2+}-Kanal die Wirkungen von Glutamat.

Der NMDA-Rezeptor ist in der Zellmembran lokalisiert. Bei Aktivierung durch Glutamat oder NMDA öffnet sich der rezeptorassoziierte Ionenkanal und lässt Na^{+}- und Ca^{2+}-Ionen in den Intrazellulärraum passieren. Die Aktivierung des NMDA-Rezeptors setzt die gleichzeitige Gegenwart von Glutamat und Glycin voraus. Bei normalem Membranpotenzial ist der Ionenkanal des NMDA-Rezeptors durch Mg^{2+}-Ionen blockiert, sodass nur ein geringer Ca^{2+}-Einstrom auftritt. Die Mg^{2+}-Blockade ist spannungsabhängig. Bei Depolarisation verlässt Mg^{2+} den Ionenkanal und erlaubt den Ca^{2+}-Einstrom. Wenn keine weiteren Regulationsmechanismen hinzukämen, würde der NMDA-Rezeptor bei jeder physiologischen synaptischen Aktivität Calcium in das postsynaptische Neuron eintreten lassen. Die schnelle Wiederaufnahme von Glutamat in Neurone und Gliazellen minimiert die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren unter physiologischen Bedingungen. Unter den Bedingungen der Hypoxie fehlen sowohl die effektive Wiederaufnahme von Glutamat als auch die synchronisierte GABAerge Hemmung, sodass NMDA-Rezeptoren einen ungehinderten Ca^{2+}-Einstrom erlauben.

Im physiologischen Zustand liegt die Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt bei etwa 0,6 µmol. Bei dieser sehr niedrigen Glutamatkonzentration findet zwischen den Neuronen keine Kommunikation statt, sie verursacht lediglich ein geringes Grundrauschen. Während synaptischer Aktivität steigt sie für 1–2 ms auf etwa 1 mmol an. Gleichzeitig kommt es zu einer Depolarisation der Zellmembran. Mg^{2+}-Ionen verlassen aufgrund ihrer Bindungseigenschaften und Spannungsabhängigkeit den NMDA-Rezeptor, und Ca^{2+}-Ionen strömen in die Zelle ein, was einer Signalerkennung entspricht.

Memantine

Pharmakologie (Tab. 31.1)

Memantine als NMDA-Rezeptorantagonist unterscheidet sich aufgrund seines Wirkmechanismus grundlegend von anderen antidementiv wirksamen Substanzen. Memantine ist ein **NMDA-Rezeptorantagonist mit nur mittlerer Affinität** und blockiert somit selektiv die zytotoxischen Wirkungen pathologischer Konzentrationen von Glutamat im Gehirn.

Memantine bindet bei pathologisch erhöhten Glutamatkonzentrationen an den NMDA-Rezeptor und schützt das postsynaptische Neuron vor einem unkontrollierten Ca^{2+}-Einstrom und weiterer Calciumüberladung. Das durch die pathophysiologischen Vorgänge erhöhte »Rauschen« wird reduziert. Bei Lern- und Gedächtnisvorgängen, d. h. bei kurzfristig hoher Glutamatfreisetzung, gibt Memantine aufgrund seiner spezifischen Bindungskinetik den Ionenkanal kurzzeitig für den Ca^{2+}-Einstrom frei. Das Lernsignal kann infolge des verringerten Rauschens wieder wahrgenommen und verarbeitet werden. Bereits in früheren klinischen Studien wurden antidementive Wirkungen des NMDA-Rezeptorantagonisten Memantine gezeigt. Memantine bindet praktisch nicht an andere Rezeptoren. Präklinische Studien lassen vermuten, dass Memantine neben seiner direkten Wirkung am NMDA-Rezeptor auch gegen ß-Amyloid-Neurotoxizität schützt (Miguel-Hidalgo et al. 2002).

Die **pharmakokinetischen** Eigenschaften von Memantine wurden an verschiedenen Tierspezies sowie am Menschen untersucht. Nach peroraler Applikation erfolgt eine rasche und vollständige Absorption. Maximale Serumkonzentrationen werden beim Menschen bei oraler Gabe nach 6–8 h beobachtet. Memantine passiert die Blut-Hirn-Schranke und erreicht im Liquor Konzentrationen, die bei etwa der Hälfte der Serumspiegel liegen. Es ist wahrscheinlich, dass Memantine in die Muttermilch übergeht. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 42–45%. Biotransformationsreaktionen sind beim Menschen von vergleichsweise untergeordneter Bedeutung. Als Metabolite konnten primär-, sekundär- und tertiärhydroxylierte

Verbindungen nachgewiesen werden. Memantine wird beim Menschen und bei den untersuchten Tierspezies überwiegend renal ausgeschieden. Die durchschnittliche Eliminationszeit liegt zwischen 60 h und 100 h. Aus dem Ausscheidungsverlauf und dem Plasmaspiegel wurde unter Steady-State-Bedingungen über einen Zeitraum von sechs Monaten an mehr als 50 Patienten erkennbar, dass bei normaler Nierenfunktion mit keiner Kumulation zu rechnen ist. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100%. Die Hauptmetabolite *N*-3,5-Dimethyl-Gludantan und 1-Nitroso-3,5-dimethyl-Adamantan haben keine NMDA-antagonistische Wirkung. Kein durch das Cytochrom-P450-Isoenzymsystem katalysierter Metabolismus konnte in vitro festgestellt werden.

Interaktionen, Nebenwirkungen und Dosierung

Als **Interaktionen** sind dopaminerge Substanzen und Anticholinergika mit möglicher Wirkverstärkung, Barbiturate und Antipsychotika mit möglicher Wirkabschwächung und Dantrolen und Baclofen mit Änderung der Wirkung anzunehmen; ggf. ist eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Gabe dieser Substanzen erforderlich. Potenziell erhöhte Plasmaspiegel gibt es durch die gleichzeitige Anwendung von Amantadin und durch Arzneimittel wie Cimetidin, Ranitidin, Procainamid u. a., die das gleiche renale Kationentransportsystem benutzen. Bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid kann es zu einer verringerten Ausscheidung des Diuretikums kommen.

31

Die **Nebenwirkungen** sind insgesamt gering. Am häufigsten treten (< 2%) Halluzinationen, Verwirrtheitszustände, Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit auf. Diese Nebenwirkungen kommen v. a. bei schneller Aufdosierung vor.

Als **Kontraindikationen** gibt es Krampfanfälle, Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen oder einen der sonstigen Bestandteile und den Hinweis, dass bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen die Dosis auf 10 mg/d reduziert werden sollte.

Eine Filmtablette Memantine bzw. 20 Tropfen enthalten 10 mg Memantine. Die Einstellung des Patienten sollte individuell mit **einschleichender Gabe** zu Behandlungsbeginn erfolgen. Eine Ampulle für die i.v.-Gabe enthält 10 mg Memantine. Memantine kann auch als Kurzinfusion in isotonischer Kochsalzlösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 mg/h Memantine-Hydrochlorid i.v. appliziert werden. Die Therapie sollte mit 5 mg/d beginnen und in wöchentlichen 5-mg-Schritten bis zur Tagesgesamtdosis von 20 mg gesteigert werden.

Studienlage

Eine neue, nach internationalen Kriterien durchgeführte, methodisch einwandfreie Studie konnte die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Memantine bei ambulant behandelten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD im Vergleich zu Plazebo zeigen (Reisberg et al. 2003).

Die mit Memantine behandelten Patienten waren den Patienten der Plazebogruppe in allen drei Hauptdomänen (Kognition, Alltagskompetenz und klinisches Gesamturteil) signifikant überlegen. Weiterhin reduzierte die Behandlung mit dem NMDA-Rezeptorantagonisten die benötigte Pflegezeit der Betreuer und verzögerte die Heimeinweisungen. Ein kürzlich erschienener Cochrane-Review kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass Memantine bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD zu klinisch relevanten Verzögerungen bei der Abnahme von funktionellen (Alltagsaktivitäten) und kognitiven Fähigkeiten führt (McShane et al. 2006). Studien mit Memantine bei Probanden mit MCI hingegen haben die Wirksamkeit von Memantine als Neuroprotektivum bei dieser Hochrisikopopulation noch nicht überzeugend darstellen können, was aber auch an den vergleichsweise nur kurzen Behandlungsintervallen liegen kann; Langzeitstudien von mehr als 3–4 Jahren sind hierzu noch nicht durchgeführt worden.

Unter der Therapie mit Memantine verbesserten sich auch Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD signifikant, eine Zulassung für diesen Schweregradbereich besteht allerdings (noch) nicht. Kognitive Störungen, Antriebsarmut und motorische Störungen nahmen deutlich ab. Antriebsarme Patienten wurden durch die Behandlung aktiver. Es kam zu einer Stimmungsaufhellung, und die Affektlabilität nahm ab. Gleichzeitig besserten sich das Sozialverhalten und die Eigenkompetenz. Von besonderer Bedeutung ist die relativ rasch einsetzende Wirkung von Memantine. Erste Verbesserungen im Bereich der Kognition, der Motorik und des Antriebs wurden bereits nach zwei Wochen beobachtet (Peskind et al. 2006).

Die durchschnittliche Anzahl von dementen Patienten, die mit Memantine behandelt werden müssen (*number needed to treat*, NNT), bis einer von ihnen profitiert, beträgt für die globale Einschätzung 3–6, für die kognitive Leistung 7 und für Alltagsaktivitäten 4–8 (Livingston u. Katona 2004).

Box

Die aktuelle Metaanalyse als Cochrane-Review (McShane et al. 2006) bestätigt einen zwar nur geringen, aber robust nachweisbaren Effekt von Memantine bei **mittelschwerer bis schwerer AD** (MMSE-Score < 15) und keinen sicheren bei vaskulärer Demenz. Es gibt Hinweise auf eine gute Wirksamkeit auch bei leichter bis mittelschwerer Demenz, was sich aber noch in größeren Studien bestätigen muss. Ein günstiger Effekt hinsichtlich Konversionsraten von MCI zu AD konnte bisher nicht gezeigt werden. Memantine hat ein günstiges Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis.

31.6.3 Antioxidanzien

Die Produktion von freien Radikalen wird oftmals als vermittelndes Ereignis für viele Formen des neuronalen Zellschadens oder -todes gesehen. Initiierende Ereignisse, die so unterschiedlich sind wie glutamatinduzierte Neurotoxizität, Apoptose und Aβ-Neurotoxizität, bewirken alle **oxidativen Stress mit Produktion freier Radikale** (Behl 2005; Nunomura et al. 2006). So entstand das Rationale zum Einsatz einer Vielzahl von antioxidativen Substanzen bei Demenzen. **Tocopherol** (Vitamin E) hat dabei z. T. wegen seiner breiten Verfügbarkeit die größte Aufmerksamkeit erfahren, zumal frühe epidemiologische Beobachtungsstudien vermuten ließen, dass die Einnahme von Vitamin E oder Vitamin C gegen die Entwicklung einer Demenz schützen könnte. Spätere epidemiologische Längschnittstudien konnten dies aber nicht bestätigen (Boothby u. Doering 2005).

Eine methodisch saubere, doppelblinde, plazebokontrollierte Multicenterstudie, die sich mit der Wirkung von **Vitamin E und Selegilin** befasste, zeigte eine partielle Wirksamkeit beider Substanzen im Sinne einer verzögerten Progression der AD (Sano et al. 1997). In dieser Studie erhielten die Patienten mit **mittelgradiger bis schwerer AD** entweder 2000 Einheiten Vitamin E pro Tag, 10 mg Selegilin pro Tag oder eine Kombination von Vitamin E und Selegilin. Ein zusätzlicher Behandlungsarm bestand in einer Plazebobehandlung. Es handelte sich um eine Zwei-Jahres-Untersuchung mit den primären Outcome-Parametern der Heimeinweisung, des Todes oder des Verlusts gut definierter Aktivitäten des täglichen Lebens. Kognitive Veränderungen wurden ebenfalls evaluiert. Alle drei Antioxidanziengruppen zeigten statistisch signifikante günstige Effekte bezüglich aller Outcome-Maße mit Ausnahme der Kognition. Überraschenderweise wurde unter keiner Substanz ein günstiger Effekt auf die Kognition gefunden. Leider unterschieden sich die verschiedenen Teilnehmer trotz Randomisierung signifikant in ihrem Baseline-MMSE-Score. Daher wurden signifikante Ergebnisse erst erzielt, als eine Kovarianz-Technik benutzt wurde, um die Unterschiede der Baseline-Kognition in den verschiedenen Behandlungsarmen zu adjustieren.

Der Befund dieser Studie sowie anderer Studien mit negativen oder zweifelhaften Ergebnissen bezüglich Tocopherol bei AD wurde in einem Cochrane-Review dahingegend zusammengefasst, dass die **Behandlung mit Vitamin E bei AD als zweifelhaft** angesehen werden muss (Tabet et al. 2000). Des Weiteren konnte auch kein positiver Effekt von Tocopherol bei Probanden mit MCI gefunden werden, obwohl ein Trend in der MRI-basierten Volumetrie des Hippokampus für eine geringere Verkleinerung bei den mit Vitamin E oder Donepezil behandelten Probanden im Vergleich zur Plazebogruppe gesehen wurde (Petersen et al. 2005; Jack et al. 2007).

In der letzten Zeit wurden zudem Studien vorgelegt, die auf die **pro-oxidativen Wirkungen** bei Einnahme von hohen Dosen (> 400 IE) von Vitamin E, das üblicherweise in Dosen von 2000 IE bei der AD-Behandlung eingesetzt wird, hinwiesen und damit möglicherweise sogar mehr Schaden als ohnehin nicht gesicherten Nutzen anrichten könnten (Tucker u. Townsend 2005). Möglicherweise ist auch die Zufuhr über eine **Vitamin-E-reiche Nahrung**, z. B. über grünes Gemüse, pflanzliches Fett oder Nüsse, sinnvoller als Tocopherol in pharmazeutischer Zubereitung. In diesem Zusammenhang fand eine Studie eine relative Risikoreduktion für AD von ca.12% bei Menschen, die Vitamin-E-reiche Nahrung zu sich nahmen (Engelhart et al. 2002); der Nutzen war bei Rauchern dabei signifikant höher als bei Nichtrauchern.

Eine große (N = 4300), häufig zitierte epidemiologische Studie dazu, die *Cache County Study*, fand ebenfalls eine signifikante Reduktion von Prävalenz **und** Inzidenz bei Älteren, die aber nicht mit der Nahrung, sondern in Form von Kapseln oder Brausetabletten täglich höhere Dosen (1000 IE) von Vitamin E **zusammen** mit 500–1000 mg Vitamin C einnahmen. Beide Vitamine alleine oder die Einnahme von sog. Multivitaminpräparaten oder Vitamin-B-Komplexen war hingegen nicht wirkungsvoll (Zandi et al. 2004). Diese Studie, die erst nach dem Cochrane-Review zu Vitaminen bei AD verfügbar war (s. oben), hat dazu geführt, dass das *National Institute on Aging* in den USA kürzlich eine große klinische Phase-I-Studie aufgelegt hat, in der die Effekte von Tocopherol, Ascorbinsäure (Vitamin C), α-Liponsäure und Coenzym-Q zur Reduktion von oxidativem Stress bei Alzheimer-Patienten untersucht werden (*www.clinicaltrials.gov*).

Box

Aus präklinischen Studien und durch epidemiologische Evidenzen gibt es ein Rationale für die Prävention und Behandlung bei AD mit Antioxidanzien, speziell für die Kombination von Vitamin E und Vitamin C. Allerdings müssen Ergebnisse aus großen, multizentrischen, plazebokontrollierten und randomisierten Studien noch abgewartet werden, bevor eine entsprechende Empfehlung gegeben werden kann.

31.6.4 Antiinflammatorische Substanzen

Inflammatorische Prozesse sind bei AD gut charakterisiert. Erhöhung der Cytokine, der Akute-Phase-Proteine, von Komplementfaktoren und aktivierte Mikroglia sind durchweg in Gehirnen von Alzheimer-Patienten nachweisbar. Von großer Bedeutung ist, dass die Komplementkaskade durch Aβ aktiviert werden kann, was schließlich zu einer Induktion des sog. *membrane-attack complex* (hauptsächlich aus Komplementfaktor 5 beste-

hend) führen kann, der neurotoxisch ist (Akiyama et al. 2000). Diese Post-mortem-Befunde wurden durch epidemiologische Studien bei AD unterstützt.

Ein Mechanismus zur Kontrolle der Inflammation ist die Inhibition der Cyclooxygenase (COX) über sog. **COX-2-Inhibitoren** wie z. B. Rofecoxib und Celecoxib, die wegen ihrer Wirkung auf Leukotriene besser als mit Acetylsalicylsäure, die nicht als Neuroprotektivum angesehen werden kann, gelingt. Post-mortem-Konzentrationen von COX-2 sind in hippokampalen Neuronen von AD-Patienten erhöht. Zusätzlich ist die COX-2-Expression im frontalen Kortex von AD-Patienten hochreguliert, und die Schwere der AD-Neuropathologie korreliert mit den COX-2-Konzentrationen.

Des Weiteren erhöht β-Amyloid die Expression von COX-2 in Neuroblastomzelllinien (Klegeris u. McGeer 2005). Allerdings erbrachte eine Einjahresstudie mit COX-2-Inhibitoren bei bereits manifester AD kein positives Ergebnis (Aisen et al. 2003), und **Indometacin**, als nichtsteroidales Antiphlogistikum, war zur symptomatischen Besserung bei AD nicht geeignet, möglicherweise aber zur Prophylaxe, d. h. bei MCI (Rogers et al. 1993; Tabet u. Feldman 2002). Andere Studien fanden, dass die Einnahme von **nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen** (NSAID) vor dem Auftreten einer AD mit einer verminderten Inzidenz der AD im späteren Leben assoziiert war. Zwillingsuntersuchungen mit unterschiedlicher Frequenz und Menge der NSAID-Einnahme zeigten in diesem Zusammenhang eine deutliche Verzögerung des Auftretens der AD bei dem Zwilling, der höhere NSAID-Dosen über längere Zeiträume eingenommen hatte (Etminan et al. 2003).

Einen relativ unspezifischen antiinflammatorischen Ansatz wählte eine große Multicenter-Doppelblindstudie mit **Prednison** in einer Initialdosis bis zu 20 mg, der eine Erhaltungsdosis von 10 mg/d über ein Jahr folgte. Eine Wirkung auf die Progression der AD konnte nicht festgestellt werden. Im Gegenteil: Patienten, die Prednison erhielten, entwickelten ausgeprägtere Verhaltensauffälligkeiten als die Kontrollgruppe. Eine höhere Dosis von Prednison konnte aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen aus ethischen Gründen nicht appliziert werden (Aisen et al. 2000). **Diclofenac**, eine andere antiinflammatorische Substanz, wurde in einer 25-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD untersucht. Die Abbruchrate war in dieser Studie außergewöhnlich hoch und limitierte damit die Interpretationsmöglichkeiten der Ergebnisse. Insgesamt fand sich keine Wirksamkeit (Scharf et al. 1999). Die meisten positiven Ergebnisse von größeren Studien konnten mit **Propentofyllin** erzielt werden. Diese Substanz ist ein Mikroglia-Aktivationsinhibitor. Eine Serie von Studien zeigte, verglichen mit Plazebo, eine Besserung des globalen Funktionsniveaus, der kognitiven Parameter und der Aktivitäten des täglichen Lebens. Dennoch waren die Effekte sehr gering, und daher wurden in Europa bislang keine Zulassungen für die AD-Behandlung erteilt (Frampton et al. 2003).

Box

Obwohl inflammatorische Prozesse bei der AD eine Rolle spielen, haben die Ergebnisse aus den bisherigen klinischen RCTs (*randomized clinical trials*) weder zur Sekundärprevention (MCI) noch bei der AD-Behandlung überzeugende Effekte erbracht. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die antiinflammotorischen Substanzen, die bisher eingesetzt wurden, eine pharmakologisch heterogene Substanzklasse darstellen und ihre Wirkungen in der Amyloidkaskade oder in anderen neurodegenerativen Prozessen noch nicht hinlänglich charakterisiert sind.

31.6.5 Östrogene

Östrogene, z. B. als 17-β-Östradiol, haben mehrere Wirkmechanismen: sie wirken antioxidativ, verringern dadurch die Plaque-Bildung und hemmen die Acetylcholintransferase. Sowohl neuroprotektive als auch neurotrophe Wirkungen konnten sowohl in vitro als auch in vivo bei experimentellen Tierstudien gezeigt werden (Behl u. Holsboer 1999).

Die klinischen Studienergebnisse zur Verhinderung einer Demenz oder zur Verlangsamung des Abbaus kognitiver Funktionen durch Östrogene sind jedoch noch sehr widersprüchlich. Plazebokontrollierte, randomisierte Studien bei diagnostizierter AD haben keinen Nutzen einer **Menopausenhormontherapie** (MHT) mit Östrogen gezeigt (Costa et al. 1999; Mulnard et al. 2000). Dies mag aber daran liegen, dass bei fortgeschrittener Demenz der Großteil der Neurone, die Östrogenrezeptoren tragen, nicht mehr funktionsfähig oder bereits abgestorben ist. Die *Cache County Study*, die in einer populationsbezogenen Kohorte älterer Frauen durchgeführt wurde, konnte zeigen, dass eine postmenopausale Hormonbehandlung zu besseren kognitiven Funktionen und zu einer langsameren Verschlechterung mit dem Alter führt. Diese Studie legt aber nahe, dass v. a. bei Frauen im Alter über 85 Jahre eine Hormontherapie günstig ist (Carlson et al. 2001). Bei dieser Studie wurden sehr sorgfältig mögliche Ko-Variablen wie Alter, Vorhandensein einer Depression und Bildungsstatus kontrolliert. Die Aussagekraft wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass sie in einer Bevölkerung mit sehr geringem Risiko für vaskuläre Erkrankungen durchgeführt wurde. Insbesondere vaskuläre Erkrankungen sind aber häufig mit kognitiven Funktionseinbußen verknüpft (Riekse et al. 2004).

Die Ergebnisse der *Women's Health Initiative Study*, die u. a. die kognitiven Effekte einer MHT untersuchte, war in diesem Zusammenhang besonders ernüchternd: es wurde gefunden, dass Östrogene möglicherweise sogar das Risiko für die Entwicklung einer Demenz bei Frauen, die älter als 65 Jahre sind, erhöhen (Shumaker et al. 2004). Die Interpretation der Ergebnisse ist nicht unumstritten geblieben, aber es muss dennoch konstatiert werden, dass AD-Patientinnen, die eine MHT erhielten, in Bezug auf kognitive Funktionen nicht von Östrogenen zu profitieren scheinen. Um diese wichtige Frage zu klären, wurde kürzlich eine große Muticenterstudie vom *National Institute on Aging* aufgelegt; Ergebnisse stehen noch aus.

In Erprobung befinden sich auch sog. **selektive Östrogenrezeptormodulatoren** (SERM), zu denen z. B. **Tamoxifen** gehört, die möglicherweise nicht nur besser verträglich sind, sondern auch effektiver als Östrogene bei der Behandlung und/oder Prävention von Demenzen sind.

Box

Nach der gegenwärtigen Studienlage scheinen Östrogene keinen positiven Einfluss auf den Verlauf einer bereits vorliegenden AD zu haben, möglicherweise sind sie aber sinnvoll zur Behandlung nichtkognitiver Symptome bei Demenz-Patienten und bei der primären Prävention. Zu diesem Schluss kommt auch eine Metaanalyse (Hogervorst et al. 2002).

31.6.6 *Ginkgo biloba*

Abgesehen von Demenzerkrankungen oder »Hirnleistungsstörungen«, ist *Ginkgo-biloba*-Extrakt bei zahlreichen anderen Organschäden und Erkrankungen eingesetzt worden, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann.

Die chemische Bezeichnung des wirksamen Extrakts mit der Bezeichnung **EGb 761** lautet: Extrakt aus den Blättern von *Ginkgo biloba* (50:1), standardisiert auf 24% Ginkgo-Flavonglykoside und 6% Terpenlaktone. Präklinische Studien haben gezeigt, dass *Ginkgo-biloba*-Extrakt Neurone und Mitochondrien vor oxidativem Stress und vor β-Amyloid-induziertem Zelltod schützen kann (Hoyer et al. 1999; Yao et al. 2001; Bastianetto u. Quirion 2002; Sastre et al. 2002; Eckert et al. 2005). Diese Befunde und die lange Verfügbarkeit und klinische Erfahrung mit der Substanz in Deutschland haben zu einer Reihe klinischer Studien geführt, um die Wirksamkeit von EGB 761 bei AD zu testen. Allerdings genügen die meisten dieser älteren Studien nicht den Anforderungen an moderne RCTs und haben zudem eher widersprüchliche Ergebnisse geliefert.

Eine neuere Studie, in der zwei verschiedene Dosierungen von *Ginkgo-biloba*-Extrakt mit Plazebo bei Alzheimer-Patienten verglichen wurden, erbrachte eine Überlegenheit beider Verum-Dosierungen im Bereich Alltagsaktivitäten (Schneider et al. 2005), aber keine weiteren Effekte. Eine weitere große RCT-Studie mit 400 AD-Patienten (*DIGGER Trial*) befindet sich noch in der Auswertung.

EGB 761 kann oral und parenteral angewendet werden. Zur oralen Applikation stehen feste und flüssige Darreichungsformen als Filmtabletten und Tropfen bzw. Lösung zur Verfügung. Die durchschnittliche **Tagesdosis** beträgt 120 mg bzw. 240 mg des standardisierten Extrakts (s. oben), entsprechend 3 × täglich 1–2 Filmtabletten bzw. 20–40 Tropfen bzw. 1–2 ml Lösung. Falls erforderlich, kann die Tagesdosis erhöht werden. Parenteral kann EGb 761 i.m. oder i.v. appliziert werden. Die parenteralen Darreichungsformen bestehen aus Ampullen mit Trockensubstanz und Lösungsmittel. Sie sind zurzeit in Deutschland nicht im Handel.

Bei der oralen Applikation sind als **unerwünschte Wirkungen** sehr selten leichte Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen und allergische Hautreaktionen beschrieben. Auch fanden sich Fälle von spontanen Blutungen und Interaktionen mit Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmern. Die nachgeordneten Studien konnten dieses jedoch weder im Tierversuch noch im Humanexperiment weiter untermauern (Bal Dit Sollier et al. 2003).

Box

Die Studienlage zum *Ginkgo-biloba*-Extrakt ist insgesamt uneinheitlich, und die Ergebnisse aus den neueren Studien zur AD konnten keinen positiven Effekt auf die Kognition zeigen, wohl aber auf den klinischen Gesamteindruck. Ergebnisse weiterer Studien bleiben abzuwarten, bevor diese Substanz zur AD-Behandlung empfohlen werden kann.

31.6.7 Nimodipin

Nimodipin ist ein **Calciumantagonist** aus der Gruppe der 1,4-Dihydropyridine mit der chemischen Bezeichnung 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitro-phenyl)-3,5-pyridin-dicarbonsäure-isopropyl-(2-methoxy-ethyl)-ester. Wie andere Stoffe dieser Substanzklasse verhindert Nimodipin den Einstrom von Calciumionen durch spannungs- und rezeptoraktivierte Kanäle der Zellmembran über eine Interaktion mit spezifischen hochaffinen Bindungsstellen und bewirkt eine Tonusminderung der glatten Muskelzellen der Blutgefäße.

Nimodipin begünstigt bei alten Tieren Lern- und Gedächtnisleistungen. Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse hat Nimodipin eine **zerebral antivasokonstriktorische und antiischämische Wirkung**.

Die gefäßerweiternde Wirkung ist an Gefäßen kleineren Durchmessers stärker ausgeprägt als an Gefäßen größeren Kalibers. Durch verschiedene gefäßwirksame Stoffe wie z. B. Serotonin, Prostaglandine, Blut- und Blutabbauprodukte ausgelöste Vasokonstriktionen können durch Nimodipin abgeschwächt, verhindert oder beseitigt werden. Nimodipin gelangt durch die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem und wird dort mit einer hohen Spezifität an Rezeptoren, die mit Calciumkanälen gekoppelt sind, reversibel gebunden. Über diese Angriffspunkte – Rezeptoren an Neuronen und zerebralen Gefäßen, die mit Calciumkanälen gekoppelt sind – kann Nimodipin Neurone schützen, deren Funktion stabilisieren, die zerebrale Durchblutung fördern und die Ischämietoleranz erhöhen.

Bei oraler Gabe wird Nimodipin praktisch vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die relativ niedrige **Bioverfügbarkeit** beruht auf einem beträchtlichen First-Pass-Effekt bei hepatischer Verstoffwechselung von Nimodipin. Es bestehen interindividuelle Absorptions- und Plasmakonzentrationsunterschiede, die jedoch nicht auf die unterschiedlichen Zubereitungsformen von Nimodipin zurückzuführen sind. Die Liquorkonzentrationen sind im Vergleich zu Plasmakonzentrationen niedrig, bedingt durch die hohe Plasmaeiweißbindung von Nimodipin. Die Ausscheidung erfolgt praktisch ausschließlich in Form der Metabolite. 32% der Dosis werden ausgeschieden, wahrscheinlich als Folge einer biliären Exkretion.

31

Bei peroraler Medikation wird eine Tagesdosis von 3×1 Filmtablette Nimodipin (3×30 mg) als Regeldosis empfohlen. Die Einnahme erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten, gleichmäßig über den Tag verteilt, unzerkaut mit Flüssigkeit. Bei oraler Medikation können folgende Nebenwirkungen auftreten: Wärme- oder Hitzegefühl, Hautrötung, Blutdrucksenkung, Herzfrequenzzunahme, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, allgemeine Mattigkeit und Schwächegefühl, periphere Ödeme. Selten wurden Schlaflosigkeit, gesteigerte motorische Unruhe, Erregung, Hyperkinesen und depressive Verstimmungen beobachtet.

Kontraindikationen bestehen bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion, z. B. bei Leberzirrhose, bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate < 20 ml/min, bei schweren Beeinträchtigungen der Herz-Kreislauf-Funktion, ausgeprägter Hypotonie mit systolischem Blutdruck < 100 mmHg. Bei generalisiertem Hirnödem oder erhöhtem Hirndruck sollte die Behandlungsnotwendigkeit mit Nimodipin sorgfältig abgewogen und überwacht werden.

Nimodipin kann bei Patienten, die blutdrucksende Mittel erhalten, die Wirkung der Begleitmedikation verstärken. Die gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nimodipin führen. Kombinationen mit anderen Calciumantagonisten wie Nifedipin, Diltiazem und Verapamil oder α-Methyldopa sollen nach Möglichkeit vermieden werden. Erweist sich eine solche Kombination jedoch als unerlässlich, so ist eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten erforderlich. Bei gleichzeitiger i.v.-Gabe von β-Rezeptorenblockern besteht die Möglichkeit einer stärkeren Blutdrucksenkung sowie einer gegenseitigen Verstärkung der negativ-inotropen Wirkung bis hin zur dekompensierten Herzinsuffizienz. Bei gleichzeitiger Behandlung mit potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden und/oder Cephalosporinen in Kombination mit Furosemid sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann sich die Nierenfunktion erheblich verschlechtern.

Box

Bei AD und vaskulärer Demenz gibt es eine Multicenterstudie ohne Überlegenheitsnachweis in den primären Effizienzparametern; erst nach Stratifikation nach Schwere ist Nimodipin bei schweren Demenzen Plazebo überlegen. Eine Studie zum Wirksamkeitsnachweis ist somit insgesamt nicht überzeugend, bei vaskulären Demenzen oder schweren, primär degenerativen Demenzen könnte Nimodipin jedoch ein Medikament der zweiten Wahl darstellen (Lopez-Arrieta u. Birks 2001).

31.6.8 Piracetam

Die chemische Bezeichnung von Piracetam ist α-(2-Oxopyrolidino)-acetamid. Die pharmakologischen Wirkungen von Piracetam wurden im Tierexperiment ausgiebig untersucht, und es wurde eine Vielzahl von Wirkungen auf die verschiedenen Neurotransmittersysteme gefunden wie z. B.

- Aktivitätssteigerung cholinerger Neurone mit Anstieg der Acetylcholinfreisetzung,
- Steigerung der Impulsfrequenz noradrenerger Neurone und der Noradrenalinumsatzrate,
- Erhöhung der Dopaminumsatzrate,
- agonistische Wirkung an 5-HT-Rezeptoren,
- Affinität zu Glutamatrezeptoren mit Hemmfunktion.

Aus pharmakodynamischen Untersuchungen resultieren zwei **Hauptwirkungen**:

1. eine Protektion gegen zerebrale Schädigung durch Hypoxie, Ischämie und Intoxikation und
2. in enger Korrelation mit den biochemischen und neurophysiologischen Befunden ein fördernder Einfluss auf die Lern- und Gedächtnisvorgänge.

Piracetam passiert frei die Blut-Hirn-Schranke und reichert sich zu 95% im Zytoplasma der Neurone an. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von 24 h zu 82–100% in

unveränderter Form durch den Urin. Die renale Clearance beträgt 105 mg/min. Wegen der Kumulationsgefahr ist bei Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion notwendig. Bei der oralen Regeldosis von 3,6–4,8 g/d finden sich zwischen dem 1. und 43. Tag für die Plasmahalbwertszeit keine Unterschiede. Die Bioverfügbarkeit ist für alle Zubereitungsformen identisch; die Eiweißbindung, wahrscheinlich an α-Globuline, beträgt etwa 15%. Die Resorption von Piracetam wird bei Einnahme unmittelbar nach einer Mahlzeit möglicherweise verzögert. Zu Beginn sollte Piracetam 3 × 800 mg täglich oral dosiert werden. Die Höchstdosis liegt bei 4,8 g/d. Bei leichter Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin bis 3 mg/dl ist eine Dosishalbierung, bei schwerer Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin von > 3 mg/dl eine Viertelung der Dosis angeraten.

Als **unerwünschte Wirkungen** sind psychomotorische Unruhe, Schlafstörungen und gelegentliche vegetative Reaktionen wie Schwitzen, Speichelfluss und Herzklopfen, aber auch Übelkeit beschrieben. Wechselwirkungen gibt es mit zentral stimulierenden Pharmaka, Antipsychotika (Hyperkinesien) und Schilddrüsenhormonen (Tremor, Unruhe). Als **Kontraindikationen** gelten agitierte Psychosen sowie eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion.

Box

Insgesamt gibt es keinen gesicherten Wirksamkeitsnachweis für Piracetam zur Behandlung bei Demenzen. Die Indikationen liegen im Bereich der Behandlung des akuten ischämischen Hirninfarkts, wo die Wirksamkeit gerade bei Frühbehandlung nach zwölf Wochen bei Patienten mit mittelschweren und schweren neurologischen Defiziten entsprechend den fünf Schweregradeinteilungen des Barthel-Index günstig ist. Weitere Indikationen sind postanoxische Myoklonus-Syndrome und die Anwendung als unterstützende Maßnahme bei der Behandlung des akuten Schädel-Hirn-Traumas und von Folgezuständen nach Schädel-Hirn-Traumata. Bei Myoklonien unterschiedlicher Genese ist Piracetam auch i.v. in Dosen bis zu 16 g/d wirksam.

31.6.9 Nicergolin

Nicergolin ist ein halbsynthetisches **Ergolinderivat** mit der chemischen Bezeichnung 10-α-Methoxy-1,6-dimethylergolin-8-β-methyl-(5-bromnicotinat). Unter den Bedingungen Hypoxie, Ischämie und Intoxikation bewirkt Nicergolin eine Verbesserung gestörter Hirnstoffwechselprozesse, die sich in einer Steigerung der Glucoseaufnahme und -verwertung, der Protein- und Nukleinsäurebiosynthese, der Sauerstoffutilisation sowie der zerebralen Cytochromoxidaseaktivität zeigt. Außerdem kommt es unter Nicergolin auch zu einer Modulation des dopaminergen, cholinergen und noradrenergen Systems. Schließlich hat Nicergolin auch eine Thrombozytenaggregationshemmung, eine Verbesserung der Thrombozytenverformbarkeit und der Vollblutviskosität zur Folge.

Die Dosierung beträgt 20–60 mg/d, bei Besserungstendenz erfolgte eine Reduktion auf die Zieldosis von 15–20 mg/d. Falls das Serumkreatinin mehr als 2 mg/dl beträgt, ist ein **einschleichender Beginn** mit 5–10 mg/d auf 1–2 Einnahmezeitpunkte indiziert. Eine parenterale Gabe ist prinzipiell möglich. **Unerwünschte Wirkungen** sind Hitzegefühl, Kopfdruck, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Hautrötung, Magenbeschwerden, Blutdruckabfall und Schwindelgefühl. Vorsicht ist bei Bradykardie indiziert. Als Kontraindikation gelten ein frischer Myokardinfarkt, akute Blutungen, Kollapsgefahr, gleichzeitige Therapie mit Sympathomimetika, ferner Schwangerschaft und Stillzeit. Da Nicergolin die Thrombozytenaggregation und die Blutviskosität beeinflusst, muss bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten wie Acetylsalicylsäure, Heparin oder Cumarinen mit einer stärkeren Beeinflussung der Blutgerinnung gerechnet werden. Entsprechende hämostasiologische Kontrollen müssen durchgeführt werden.

Box

Bislang gibt es nur eine methodisch sauber durchgeführte Studie mit Erfüllung der Wirksamkeitskriterien für eine **vaskuläre Demenz** ohne nähere Beschreibung des Schweregrads. Weitere Studien sind jedoch zum Wirksamkeitsnachweis notwendig, um eine Empfehlung als Behandlung erster Wahl bei vaskulärer oder primär degenerativer Demenz (z. B. AD) geben zu können.

31.6.10 Co-dergocrin (Dihydroergotoxin)

Co-dergocrin entspricht Dihydroergotoxin und ist ein **Mutterkornalkaloid**, das im Verhältnis 3:3:2:1 aus den Methansulfonaten der vier dehydrierten Ergopeptidderivate Dihydrokornin, Dihydroergocristin, Dihydro-α-ergocryptin und Dihydro-β-ergocryptin zusammengesetzt ist. Co-dergocrin zeigt, wie die meisten Mutterkornalkaloide, ein breites Spektrum pharmakologischer Wirkungen, die nicht auf einen einzigen grundlegenden Mechanismus auf zellulärer oder molekularer Ebene zurückzuführen sind. Die Bioverfügbarkeit von Dihydroergotoxin ist von der galenischen Zubereitung abhängig. Die Dosierung beträgt 2–6 mg/d als Tabletten oder Tropfen.

Als **unerwünschte Begleitwirkungen** treten leichte Kopfschmerzen auf, bei älteren Patienten Sedierung, aber auch Hyperaktivität und Schlafstörungen, Blutdrucksenkung mit Schwindel, Bradykardie, pektanginöse Beschwerden, Übelkeit, Brechreiz, selten Diarrhö und Obstipation, gelegentlich vegetative Reaktionen wie

Mundtrockenheit, Gefühl einer verstopften Nase u. a., des Weiteren allergische Hautausschläge. Als Wechselwirkung gibt es die Verstärkung der Wirkung bzw. Nebenwirkung von die Blutgerinnung beeinflussenden Arzneimitteln wie Antikoagulanzien, Hemmstoffen der Thrombozytenaggregation, Antihypertensiva und Vasodilatatoren wie auch Nitropräparaten und Mutterkornalkaloiden.

Box

Bislang gibt es nach den eingangs genannten Kriterien für Co-dergocrin keinen gesicherten Wirksamkeitsnachweis bei demenziellen Syndromen.

31.6.11 Pyritinol

Pyritinol enthält als wirksamen Bestandteil Pyritinoldihydrochlorid. Die pharmakologische Hauptwirkung besteht in einer Verbesserung gestörter Hirnstoffwechselprozesse bei Hypoxie, Ischämie und Intoxikation. Pyritinol hat **Wirkungen auf das cholinerge System** im Sinne eines Anstiegs der Konzentration von Acetylcholin und dessen Freisetzung in Kortex und Striatum. Es kommt zu einer Erhöhung des sog. *high-affinity choline uptake*, wonach schließlich ein Anstieg der postsynaptischen cGMP-Konzentration folgt. Bezüglich des Hirnmetabolismus findet sich ein Anstieg der Glucoseaufnahme bzw. -verwertung und des Nukleinsäure- und Membranstoffwechsels in geschädigten Hirnarealen. Des Weiteren gibt es einen positiven Effekt auf die Neuronenmembran mit Stabilisierung der Zellmembranstruktur und -funktion durch Hemmung lysosomaler Enzyme, Inaktivierung freier Radikale und Erhöhung der Phospholipide. Die Hirndurchblutung wird verbessert, insbesondere in ischämischen Regionen. Es kommt zu einer Erhöhung des ATP-Gehalts in Erythrozyten mit einer Normalisierung der Erythrozytenflexibilität nach Schädigung und Verbesserung der Blutflusseigenschaften.

Die empfohlene **Dosis** ist 3 × 200 mg/d oral, eine parenterale Applikation ist möglich. Gelegentliche **Nebenwirkungen** sind Überempfindlichkeitsreaktionen und Schlafstörungen, selten wurden erhöhte Erregbarkeit, Appetitverlust, Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit beobachtet. Des Weiteren kommen Störungen der Geschmacksempfindung und Leberfunktionsstörungen mit Transaminasenanstieg oder Cholestase vor. In Einzelfällen gibt es Muskel- und Gelenkschmerzen, eine Leukopenie, aber auch blasenbildende, pemphigusähnliche

Tab. 31.2. Substanzen, die bei BPSD eingesetzt werden können

Gruppe und Wirkstoff	Initiale tägliche Dosis	Tägliche Zieldosis	Zielsymptome
Atypische Antipsychotika			Psychose und Erregung
Risperidon	0,5 mg	1,0 mg (0,75–1,5 mg)	
Olanzapin	2,5 mg	5,0 mg (5–10 mg)	
Quetiapin	25 mg	200 mg (2 × 50–150 mg)	
Amisulprid	200 mg	400 mg (2 × 200 mg)	
Ziprasidon	20 mg	10 mg (10–30 mg)	
Aripiprazol	10 mg		
Konventionelle Antipsychotika			Psychose und Erregung
Haloperidol	0,25 mg	2 mg (1–3 mg)	
Stimmungsstabilisierer			Erregung
Valproat	2 × 125 mg	500 mg (2 × 250–500 mg)	
Carbamazepin	2 × 200 mg	400 mg (2 × 200–500 mg)	
SSRI			Depression, Angst, Psychose und Erregung
Citalopram	10 mg	20 mg (20–40 mg)	
Escitalopram	5 mg	10 mg (10–20 mg)	
Paroxetin	10 mg	20 mg (10–40 mg)	
Sertralin	25 mg	75 mg (75–100 mg)	
Fluoxetin	5 mg	10 mg (10–40 mg)	
Serotonin- und Noradrenalin-wiederaufnahmehemmer			Depression und Angst
Venlafaxin ret.	75 mg	200 mg (75–150 mg 2 × tgl.)	
Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva			Depression
Mirtazapin	7,5 mg	15 mg (15–30 mg)	

BPSD behavioral and psychological symptoms in dementia

Hautreaktionen und Haarausfall. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis besteht eine vermutlich krankheitsbedingte Empfindlichkeit gegenüber Pyritinol. Daraus ergeben sich als Gegenanzeigen Anwendungsbeschränkungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Des Weiteren ist Pyritinol bei Patienten mit Nierenerkrankungen, schweren Leberfunktionsstörungen, schweren Blutbildveränderungen und manifesten oder anamnestisch bekannten Autoimmunerkrankungen **kontraindiziert**. Wechselwirkungen sind mit Antirheumatika bekannt, des Weiteren verstärkt Pyritinol die Nebenwirkungen von Penicillamin und Goldpräparaten.

Box

Insgesamt gibt es für Pyritinol keinen gesicherten Wirksamkeitsnachweis bei Demenzen.

31.7 Medikamentenkombinationen bei Demenz-Patienten mit Verhaltensauffälligkeiten

Häufig leiden Patienten mit Demenzen zusätzlich an Verhaltensauffäligkeiten wie Depression, wahnhaftes Erleben, paranoide Symptome, Unruhe und Agitiertheit bis zu aggressiven Fehlhandlungen und Ähnlichem. Diese so genannten **BPSD** (*behavioral and psychological symptoms in dementia*) werden mit Medikamenten behandelt, die ausführlich in ► Kap. 27, 28 und 29 besprochen werden. Dort finden sich ebenfalls Anwendungsbeschränkungen für das höhere Lebensalter (► Kap. 38, 55; Davis et al. 2003).

Tab. 31.2 gibt eine Übersicht über die verwendeten Präparate mit Dosierungsanleitung ohne offizielle Indikation (De Deyn et al. 1999).

Literatur

Adamik B, Monthe C, Bender H (2006) Intravenous immunoglobuline (IVIG) maintains cognition over 18 months in patients with Alzheimer's disease. Alzheimers Dementia 2(3 Suppl. 1): 62–63

Aisen PS, Davis KL, Berg JD et al (2000) A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Neurology 54(3): 588–593

Aisen PS, Schafer KA, Grundman M et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study (2003) Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. JAMA 289: 2819–2826

Akiyama H, Barger S, Barnum S et al (2000) Inflammation in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 21: 383–421

Anand R, Hartman R, Sohn H, Danyluk J, Graham SM (2003) Impact of study design and patient population on outcomes from cholinesterase inhibitor trials. Am J Geriatr Psychiatry 11: 160–168

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2001) Empfehlungen zur Therapie der Demenz. Arzneiverordnungen in der Praxis; Sonderheft Therapieempfehlungen, 2. Aufl. Januar 4: 1–12

Bal Dit Sollier C, Caplain H, Drouet L (2003) No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb 761 in a controlled study. Clin Lab Haematol 25: 251–253

Bastianetto S, Quirion R (2002) EGb 761 is a neuroprotective agent against beta-amyloid toxicity. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 48(6): 693–697

Behl C (2005) Oxidative stress in Alzheimer's disease: implications for prevention and therapy. Subcell Biochem 38: 65–78

Behl C, Holsboer F (1999) The female sex hormone estrogen as a neuroprotectant. Trends Pharmacol Sci 20: 441–444

Bentue-Ferrer D, Tribut O, Polard E, Allain H (2003) Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors: a guide for neurologists. CNS Drugs 17: 947–963

Bernick C, Katz R, Smith NL, Rapp S, Bhadelia R, Carlson M, Kuller L, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2005) Statins and cognitive function in the elderly. Neurology 65: 1388–1394

Bhat RV, Budd-Haeberlein SL, Avila J (2004) Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. J Neurochem 89(6): 1313–1317

Bickel U, Thomsen T, Fischer JP, Weber W, Kewitz H (1991) Galanthamine: pharmacokinetics, tissue distribution and cholinesterase inhibition in brain of mice. Neuropharmacology 30: 447–454

Birks J (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 1: CD005593

Boothby LA, Doering PL (2005) Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. Ann Pharmacother 39(12): 2073–2080

Canevari, L, Clark JB (2007) Alzheimer's disease and cholesterol: a fat connection. Neurochem Res 32: 739–750

Carlson MC, Zandi PP, Plassman BL et al (2001) Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: the Cache County Study. Neurology 57: 2210–2216

Costa MM, Reus VI, Wolkowitz OM, Manfredi F, Lieberman M (1999) Estrogen replacement therapy and cognitive decline in memory-impaired post-menopausal women. Biol Psychiatry 46: 182–188

Courtney C, Farrell D, Gray R et al; AD2000 Collaborative Group (2004) Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer´s disease (AD2000): randomised double-blind trail. Lancet 363: 2105–2115

Davis JM, Chen N, Glick ID (2003) A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 60: 553–564

De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PLJ, Eriksson S, Lawlor BA (1999) A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. Neurology 53: 946–955

Dunn N, Holmes C, Mullee M (2005) Does lithium therapy protect against the onset of dementia? Alzheimer Dis Assoc Disord 19(1): 20–22

Eckert A, Keil U, Scherping I, Hauptmann S, Müller WE (2005) Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba extract Egb 761. Ann NY Acad Sci 1056: 474–485

Emre M, Aarsland D, Albanese A et al (2004) Rivastigmine for dementia associated with Parkinson´s disease. N Engl J Med 351: 2509–2518

Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM (2002) Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. JAMA 287: 3223–3229

Enz A, Boddeke H, Gray J, Spiegel R (1991) Pharmacologic and clinicopharmacologic properties of SDZ ENA 713, a centrally selective acetylcholinesterase inhibitor. Ann NY Acad Sci 640: 272–275

Etminan M, Gill S, Samii A (2003) Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and metaanalysis of observational studies. Br Med J 327: 128

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group (2001) A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology 57: 613–620

Feldman HH, Ferris S, Winblad B et al (2007) Effects of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. Lancet Neurol 6: 501–512

Frampton M, Harvey RJ, Kirchner V (2003) Propentofylline for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2: CD002853

Gabelli C (2003) Rivastigmine: an update on therapeutic efficacy in Alzheimer´s disease and other conditions. Curr Med Res Opin 19: 69–82

Garino C, Tomita T, Pietrancosta N et al (2006) Naphthyl and coumarinyl biarylpiperazine derivates as highly potent human beta-secretase inhibitors. Design, synthesis, and enzymatic BACE-1 and cell assays. J Med Chem 49(14): 4275–4285

Geerts H, Grossberg GT (2006) Pharmacology of acetylcholinesterase inhibitors and *N*-methyl-D-aspartate receptors for combination therapy in the treatment of Alzheimer's disease. J Clin Pharmacol 46: 8S–16S

Grossberg GT, Edwards KR, Zhao Q (2006) Rationale for combination with galantamine and memantine in Alzheimer's disease. J Clin Pharmacol 46: 17S–26S

Hock C, Konietzko U, Streffer JR et al (2003) Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. Neuron 38(4): 547–554

Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F (2002) Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. Cochrane Database Syst Rev 3:CD003799

Hoyer S, Riederer P (2007) Alzheimer disease – no target for statin treatment. Neurochem Res 32: 695–706

Hoyer S, Lannert H, Noldner M, Chatterjee SS (1999) Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (EGb 761). J Neural Transm 106(11–12): 1171–1188

Jack CR, Petersen RC, Grundman M et al; Members of the Alzheimer's disease colabarative study (ADCS) (2007) Longitudinal MRI findings from the vitamin E and donepezil treatment study for MCI. Neurobiol Aging (Epub ahead of print)

Jann MW, Shirley KL, Small GW (2002) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. Clin Pharmacokinet 41(10): 719–739

Klegeris A, McGeer PL (2005) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other anti-inflammatory agents in the treatment of neurodegenerative disease. Curr Alzheimer Res 2(3): 355–365

Kornhuber J (Hrsg), Knöpfel S (2001) Blickpunkt Memantine, 4. Aufl. Aesopus-Verlag, Linkenheim-Hochstetten

Li L, Cao D, Kim H, Lester R, Fukuchi K (2006) Simvastatin enhances learning and memory independent of amyloid load in mice. Ann Neurol 60: 729–739

Lichtenthaler SF, Haass C (2004) Amyloid at the cutting edge: activation of alpha-secretase prevents amyloidgenesis in an Alzheimer disease mouse model. J Clin Invest 113(10): 1384–1387

Livingston G, Katona C (2004) The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. Int J Geriatr Psychiatry 19: 919–925

Lopez-Arrieta JM, Birks J (2001) Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. Cochrane Syst Rev 3: CD000147

Loy R, Tariot PN (2002) Neuroprotective properties of valproate: potential benefit for AD and tauopathies. Mol Neurosci 19: 303–307

Loy C, Schneider L (2006) Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 1: CD001747

Maier M, Seabrook TJ, Lemere CA (2005) Developing novel immunogens for an effective, safe Alzheimer's disease vaccine. Neurodegener Dis 2(5): 267–272

Master CL, Cappai R, Barnham KJ, Villemagne VL (2006) Molecular mechanisms for Alzheimer's disease: implications for neuroimaging and therapeutics. J Neurochem 97: 1700–1725

Matsuka Y, Saito M, LaFrancois J et al (2003) Novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease by periphereal administration of agents with an affinity to beta-amyloid. J Neurosci 23(1): 29–33

Matsuka Y, Shao L, Debnath M et al (2005) An beta sequestration approach using non-antibody A beta binding agents. Curr Alzheimer Res 2(2): 265–268

McKeith I, Mintzer J, Aarsland D et al and on behalf of the International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB (2004) Dementia with Lewy bodies. Lancet Neurol 3: 19–28

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N (2006) Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2: CD003154

Miguel-Hidalgo JJ, Alvarez XA, Cacabelos R, Quack G (2002) Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40). Brain Res 958: 210–221

Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD; »312« Study Group (2001) A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. Neurology 57: 481–488

Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C et al (2000) Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's disease collaborative study. JAMA 283(8): 1007–1015

Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO (2003) Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. Nature Med 9(4): 448–452

Nink K, Schröder H (2001) Arzneimittelverordnungen nach Altersgruppen 2000. Wissenschaftliches Institut der AOK, Bonn

Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA (2006) Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. J Neuropath Exp Neurol 65(7): 631–641

Ohnishi A, Mihara M, Kamakura H et al (1993) Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy young and elderly subjects. J Clin Pharmacol 33: 1086–1091

Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S (2006) Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 8: 704–715

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al (2005) Vitamin E and donepezil for treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 352(23): 2379–2388

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W (2000) Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. Neurology 54: 2261–2268

Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ; Memantine Study Group (2003) Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 348: 1333–1341

Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W et al (2004) Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer´s disease: a community-based study. J Am Geriatr Soc 52: 1442–1448

Riepe MW, Frölich L, Gertz H-J et al (2005) Evidenzbasierte medikamentöse Therapie der Alzheimer-Erkrankung. Dtsch Ärztebl 102(51–52): A3587–A2593

Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauf B, Gunay I, Tracik F (2006) Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: results of a 12-week, open-label pilot study. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 8: 258–263

Ringman JM, Cummings JL (2006) Current and emerging pharmacological treatment options for dementia. Behav Neurol 17: 5–16

Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR et al (1993) Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. Neurology 43: 1609–1611

Rogers SL, Cooper NM, Sukovaty R, Pederson JE, Lee JN, Friedhoff LT (1998) Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following multiple oral doses. Br J Clin Pharmacol 46(Suppl 1): 7–12

Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A et al (1999) Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer´s disease: international randomised controlled trial. Br Med J 318: 633–638

Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al (1997) A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med 336: 1216–1222

Sastre J, Lloret A, Borras C et al (2002) Ginkgo biloba extract EGb 761 protects against mitochondrial aging in the brain and in the liver. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 48: 685–692

Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajada F, Christophidis N (1999) A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. Neurology 53(1): 197–201

Schenk D, Barbour R, Dunn W et al (1999) Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400(6740): 173–177

Schmidtke K, Hermeneit S (2007) High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnestic MCI patients. Int Psychogeriatr (Epub ahead of print)

Schneider LS, De Kosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hörr R, Kieser M (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. Curr Alzheimer Res 2(5): 541–551

Seabrook TJ, Jiang L, Thomas K, Lemere CA (2006) Boosting with intranasal dendrimeric Abeta1–15 but not Abeta1–15 peptide leads to an effective immune response following a single injection of Abeta1–40/42 in APP-tg mice. J Neuroinflammation 5: 3–14

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al (2004) Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 291(24): 2947–2958

Siemers ER, Quinn JF, Kaye J et al (2006) Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. Neurology 66(4): 602–604

Simons M, Schwätzler F, Lütjohann D et al (2002) Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Ann Neurol 52: 346–350

Simonsen AH, McGuire J, Hansson O et al (2007) Novel panel of cerebrospinal fluid biomarkers for the prediction of progression to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment. Arch Neurol 64: 366–370

Sinha S, Lieberburg I (1999) Cellular mechanisms of beta-amyloid production and secretion. Proc Natl Acad Sci USA 96: 11049–11053

Sparks LD, Sabbagh MN, Connor DJ et al (2005) Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease – preliminary results. Arch Neurol 62: 753–757

Sparks DL, Connor DJ, Sabbagh MN, Petersen RB, Lopez J, Browne P (2006) Circulating cholesterol levels, apolipoprotein E genotype and dementia severity influence the benefit of atorvastatin treatment in Alzheimer's disease: results of the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT) trial. Acta Neurol Scand 114(Suppl 185): 3–7

Tabet N, Feldman H (2002) Indomethacin for the treatment of Alzheimer's disease patients. Cochrane Database Syst Rev 2: CD003673

Tabet N, Birks J, Grimley EJ (2000) Vitamin E for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 4: CD002854

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C (2000) A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology 54: 2269–2278

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I (2004) Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 291: 317–371

Tucker JM, Townsend DM (2005) Alpha-tocopherol: roles in prevention and therapy of human disease. Biomed Pharmacother 59(7): 380–387

VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller) (2004) Gutachten »Defizite in der Arzneimittelverordnung in Deutschland« für, von: Fricke & Pirke GmbH, 12.10.2004

Villemagne VL, Ackermann U, Gong SJ (2005) A beta amyloid imaging in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease with 11c-PIB PET. J Nucl Med 46: 124P

Weiser M, Rotmensch HH, Korczyn AD, Hartman R, Cicin-Sain A, Anand R; Rivastigmine-Risperidone Study Group (2002) A pilot, randomized, open-label trial assessing safety and pharmakokinetic parameters of co-administration of rivastigmine with risperidone in dementia patients with behavioral disturbances. Int J Geriatr Psychiatry 17: 343–346

Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, Bullock R and Members of the GAL-GBR-2 Study Group (2003) A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer´s disease. Drugs Aging 20: 777–789

Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R et al (2002) A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Pract 56: 441–446

Winblad B, Engedal K, Soininen H et al; Donepezil Nordic Study Group (2001) A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology 57: 489–495

Winblad B, Cummings J, Andreasen N et al (2007) A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. Int J Geriatr Psychiatry 22(5): 456–467

Woodruff-Pak DS, Vogel RW 3rd, Wenk GL (2001) Galantamine: effect on nicotinic receptor binding, acetylcholinesterase inhibition, and learning. Proc Natl Acad Sci USA 98: 2089–2094

Yao Z, Drieu K, Papadopoulos V (2001) The Ginkgo biloba extract EGb 761 rescues the PC12 neuronal cells from beta-amyloid-induced cell death by inhibiting the formation of beta-amyloid-derived diffusible neurotoxic ligands. Brain Res 889: 181–190

Zandi PP, Anthony JC, Khatchaturian AS et al for the Cache County Study Group (2004) Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. Arch Neurol 61: 82–88

Zhao X, Marszalec W, Toth PT, Huang J, Yeh JZ, Narahashi T (2006) In vitro galantamine-memantine co-application: mechanism of beneficial action. Neuropharmacology 51: 1181–1191

32 Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssymptomen

Michael Soyka und Susanne Rösner

32.1 Alkohol

32.1.1 Neurobiologische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit

Alkohol ist eine *dirty drug* und interagiert mit zahlreichen Neurotransmittern im Gehirn, inklusive Dopamin, Serotonin, GABA, Glutamat und Opioiden. Die Interaktionen sind komplex, da Alkohol in unterschiedlicher Dosierung die Rezeptoren unterschiedlich stark beeinflusst und eine **akute und eine chronische Alkoholwirkung** zu unterscheiden sind.

Generell verstärkt Alkohol die Wirkung inhibitorischer Neurotransmitter (GABA) und blockiert die Wirkung exzitatorischer Neurotransmitter wie z. B. Glutamat.

Alkohol bindet an den **GABA-Rezeptor** und erhöht die Leitfähigkeit der Zellmembran für Chlorid (Tabakoff u. Hoffman 1995). Dadurch kommt es zum vermehrten Einstrom von Chloridionen und zur Zunahme der Ladungstrennung (Hyperpolarisation), wodurch der Effekt depolarisierender Transmitter vermindert und die Aktionspotenzialfrequenz reduziert wird. Alkohol verstärkt somit die Wirkung des wichtigsten inhibitorischen Systems und vermittelt deshalb in bestimmten Dosisbereichen ähnliche Effekte wie Barbiturate und Benzodiazepine (Mann u. Rommelspacher 1999).

Gleichzeitig vermindert Alkohol am **NMDA-Rezeptor** (NMDA: *N*-Methyl-D-Aspartat), einem ionotropen Rezeptor des glutamatergen Systems, den Calciumeinstrom in die Zelle und somit die Frequenz exzitatorischer Potenziale. NMDA-Rezeptoren im Bereich des Hippokampus und des Neokortex sind an der **Langzeitpotenzierung** assoziativer Verknüpfungen und daher vermutlich auch an der Entstehung abhängigkeitsrelevanter Gedächtnisprozesse (**Suchtgedächtnis**) beteiligt (Heinz u. Batra 2003). Umgekehrt werden Gedächtnisstörungen nach exzessivem Alkoholkonsum (Blackouts) mit der alkoholinduzierten Blockade des NMDA-Rezeptors in Verbindung gebracht (Heinz u. Batra 2003).

Box

Alkohol verstärkt die Funktion des wichtigsten inhibitorischen Systems (GABA) und reduziert gleichzeitig die Wirkung des wichtigsten exzitatorischen Systems (Glutamat), woraus eine Imbalance exzitatorischer und inhibitorischer Potenziale zugunsten der inhibitorischen Wirkung resultiert. Wie eine Vielzahl anderer Körperfunktionen und Organsysteme verteidigt auch das zentrale Nervensystem (ZNS) die Aufrechterhaltung eines homöostatischen Gleichgewichts, d. h. Veränderungen einer oder mehrerer Zustandsgrößen werden durch Gegenregulation anderer Größen kompensiert.

Nach chronischem Alkoholkonsum kommt es zu einer Hochregulierung am GABA-Rezeptor und umgekehrt zu einer Herunterregulierung im glutamatergen System.

Bei **Dosisreduktion** oder **vollständigem Alkoholentzug** trifft der exzitatorische Botenstoff Glutamat dagegen auf hochregulierte Rezeptoren, GABA auf eine verminderte Rezeptorfunktion. Das Resultat ist ein erneutes Ungleichgewicht zwischen GABAerger Inhibition und glutamaterger Exzitation. Im Gegensatz zum inhibitorischen Effekt der akuten Alkoholwirkung überwiegen im Entzug jedoch exzitatorische Potenziale, weshalb die Entzugsphase von Symptomen wie **Unruhe, Angst und Schlaflosigkeit** sowie einem erhöhten Risiko für zerebrale **Krampfanfälle** begleitet wird (Tsai et al. 1995). Somit wird die Gegenregulierung im Alkoholentzug durch Symptome «demaskiert« (Heinz u. Batra 2003), die der akuten Alkoholwirkung entgegengesetzt sind.

Für die **Langzeitwirkungen** sind darüber hinaus Veränderungen im Bereich des dopaminergen und opioidergen Systems von Bedeutung. Opioidrezeptoren stimulieren die Dopaminfreisetzung im Gehirn, Alkohol selbst steigert die Freisetzung von Endorphinen und aktiviert so indirekt das dopaminerge System. Dabei spielen mesolimbische dopaminerge Neurone eine entscheidende Rolle für die akut verstärkenden Effekte von Alkohol und anderer Rauschdrogen. Bei **Aktivierung des mesolimbischen Dopaminsystems** wird die Aufmerksamkeit selektiv auf verstärkende und verstärkerassoziierte Reize gerichtet; die Ausbildung assoziativer Verknüpfungen zwischen dem Verstärker und seinen Umgebungsreizen wird forciert, in Folge motivieren neben den Verstärkern auch verstärkerassoziierte Reize aufsuchendes Verhalten. Über eine Aktivierung motorischer Schleifen erfolgt die Umsetzung der Motivation in zielgerichtete motorische Aktionen, die der Beschaffung und Konsumption des Verstärkers dienen.

Belohnende bzw. hedonistische Reaktionen werden überwiegend durch das endorphinerge System vermittelt (Mucha u. Herz 1985). Auch euphorisierende Effekte des Alkohols dürften überwiegend endorphinerg vermittelt sein (O'Malley u. Froehlich 2003). So wurde in einer Reihe tier- und humanexperimenteller Studien ein Anstieg von **β-Endorphin** nach Alkoholkonsum nachgewiesen (z. B. Froehlich et al. 1991; Gianoulakis u. de Waele 1994; Krishnan-Sarin et al. 1998). Umgekehrt wird von Probanden nach kombinierter Einnahme von Opioidantagonisten und Alkohol von einer deutlichen Reduktion euphorisierender Alkoholeffekte berichtet (Volpicelli et al. 1995).

Andere relevante Effekte von Alkohol im Gehirn basieren auf Interaktion mit dem nikotinergen Acetylcholinrezeptor sowie dem Serotoninsystem. Hier findet sich eine relative Dysfunktion.

32.1.2 Alkoholentzugssyndrom

Das Alkoholentzugssyndrom ist die häufigste Folgestörung bei chronischem Alkoholkonsum und klinisch ausgesprochen vielfältig. Zu den **Leitsymptomen** gehören verschiedene psychovegetative und somatische Symptome wie

- Zittern,
- Schwitzen,
- Unruhe,
- Schlafstörungen,
- Angst und
- Dysphorie,
- aber auch gesteigerte Erregbarkeit und
- Übelkeit.

Ernstzunehmende **Folgestörungen** sind

- Tachykardie und
- Hypertension.

Weitere **Komplikationen** sind

- epileptische Anfälle und
- das Delir.

Leichtere Entzugssyndrome können ambulant, schwere Entzugssyndrome oder gar ein Alkoholdelir müssen stationär behandelt werden. Das gleiche gilt für Patienten mit Alkoholpsychosen, schweren depressiven Syndromen oder Suizidgedanken. Auch andere psychiatrische und v. a. somatische Störungen (Leberschädigung, Blutungsneigung etc.) können zu einer stationären Behandlung zwingen.

Sieht man von der Behandlung spezifischer somatischer oder psychiatrischer Folgestörungen ab, steht bei der **Alkoholentzugsbehandlung** die Sedierung im Vordergrund, was die Prophylaxe von epileptischen Anfällen und Deliren beinhaltet. Leichtere Entzugssymptome bedürfen keiner spezifischen Behandlung und sind durch Zuwendung und pflegerische Maßnahmen, gegebenenfalls Flüssigkeits- und Vitaminersatz beherrschbar. Schwerere Entzugssymptome, insbesondere mit starkem Tremor sowie Tachykardie und Hypertension, sind dringend behandlungspflichtig.

Neurochemisch ist das Auftreten eines Alkoholentzugssyndroms v. a. durch die eingangs erläuterte Dysbalance erregender und hemmender Neurotransmitter zu erklären. Akut verstärkt Alkohol die GABAerge Neurotransmission, im Alkoholentzug kommt es dagegen zu einer reduzierten GABAergen Neurotransmission bei gleichzeitig vermehrter Ausschüttung erregender Neurotransmitter, speziell Glutamat, aber auch Dopamin und Noradrenalin. Auch ohne Pharmakotherapie klingt das Alkoholentzugssyndrom meist innerhalb weniger Tage ab, mit einem Maximum der Entzugssymptomatik meist 2–3 Tage nach dem letzten Alkoholkonsum. Abgesehen vom Alkoholdelir ist eine **Pharmakotherapie** selten länger als 5–7 Tage notwendig.

Box

Grundprinzip der pharmakologisch unterstützenden Entzugsbehandlung ist: Am Anfang des Entzugssyndroms eher höher dosieren, dann rasch reduzieren.

32.1.3 Substanzen für den Alkoholentzug

Zahlreiche Substanzen werden klinisch im Alkoholentzug eingesetzt (Übersicht in Mayo-Smith 1997; Kosten u. O'Connor 2003), wobei **Benzodiazepine** sowie **Clomethiazol** eine überragende Bedeutung haben. Außerdem werden **Antikonvulsiva** (Carbamazepin), der α-Agonist Clonidin, β-Blocker, z. B. Atenolol und Propranolol sowie einige andere Substanzen eingesetzt, die getrennt besprochen werden.

Zum **Monitoring** des Alkoholentzugssyndroms bieten sich einige Skalen an, wie *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol* (CIWA-Skala) oder die Alkohol-Entzugsskala (AES). Manche Kliniker befürworten in der Entzugsbehandlung eine symptomorientierte Therapie nach Schweregrad des Entzugssyndroms, andere Autoren bevorzugen feste Dosierschemata. Beide Vorgehensweisen sind prinzipiell vertretbar, in vielen Fällen erscheint aber ein symptomorientierter Ansatz mit Gabe von Medikation ab einem bestimmten Schweregrad sinnvoll (z. B. CIWA-Gesamtsumme über 15).

Benzodiazepine

Zu den **Struktur-Wirkungs-Beziehungen** und zur **Pharmakologie** ► Kap. 30.

Wirksamkeit

Benzodiazepine werden international am häufigsten zur Entzugsbehandlung eingesetzt und sind, wie Metaanalysen gezeigt haben, sicher effektiv (Mayo-Smith 1997; Holbrook et al. 1999), auch in der Behandlung von epileptischen Anfällen und dem Alkoholdelir. Klinisch werden sehr verschiedene Benzodiazepinpräparate eingesetzt, überwiegend solche mit langer Halbwertszeit wie **Diazepam** und **Chlordiazepoxid**. Bei Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion bieten sich dagegen v. a. **Oxazepam** und **Lorazepam** an, die nicht hepatisch verstoffwechselt werden. Der Dosisbereich für Einzelsubstanzen ist ausgesprochen breit, abhängig vom klinischen Schwerebild. Beim Alkoholdelir können die Dosierungen bis in den Grammbereich hinein notwendig sein. In den aktuellen AWMF-Leitlinien (AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) werden beim Alkoholdelir Dosen bis 120–240 mg Diaze-

pam proTag genannt, eventuell in Kombination mit **Haloperidol** (Mundle et al. 2003).

Der **präventive Effekt** von Benzodiazepinen, auch im Hinblick auf das Auftreten von Entzugsanfällen ist gesichert (Übersicht in Kosten u. O´Connor 2003). Dies gilt im Übrigen auch für Carbamazepin (s. unten), nicht dagegen für Phenytoin. Benzodiazepine mit längerer Halbwertszeit haben hier möglicherweise einige Vorteile. Benzodiazepine mit kürzerer Halbwertszeit haben dagegen ein geringeres Risiko zu Übersedierungen.

Kombination mit anderen Substanzen

Prinzipiell ist die Kombination von Benzodiazepinen, z. B. mit **Antipsychotika** wie Haloperidol oder neueren atypischen Antipsychotika, möglich, speziell bei stark erregten oder psychotischen Patienten. β-Blocker oder Clonidin reduzieren Symptome des autonomen Nervensystems (Blutdrucksteigerung!), haben aber im Übrigen keinen durchschlagenden Effekt in der Entzugsbehandlung, speziell beim Alkoholdelir, sie können aber v. a. bei komorbiden Patienten, z. B. mit koronarer Herzerkrankung eingesetzt werden.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Kontraindikationen sind eine **Benzodiazepinüberempfindlichkeit** (klinisch praktisch nicht beobachtbar) sowie die **Myasthenia gravis**. Vorsicht ist auch bei **Mehrfachabhängigkeit** sowie dem **Schlafapnoe-Syndrom** geboten. Im Übrigen werden Benzodiazepine meist hervorragend vertragen und sind im klinischen Umgang sehr sicher. Ein relatives Risiko besteht wegen der langen Halbwertszeit vieler Benzodiazepine bzw. ihrer pharmakologisch aktiven Metaboliten in einer relativen Überdosierung bzw. Hang-over-Effekten mit Beeinträchtigung von Konzentration oder Reaktionsvermögen auch in der Postentzugsphase. Im Übrigen ist das erhebliche Suchtpotenzial gerade bei alkoholabhängigen Patienten zu beachten, weswegen der ambulante Einsatz von Benzodiazepinen äußerst zurückhaltend zu bewerten ist.

32

Chlomethiazol

Pharmakologie

Chlomethiazol ist ein synthetisches Thiazolderivat und leitet sich vom Vitamin-B_1-Molekül (Thiamin) ab. Die Substanz wird in Kapselform nach oraler Gabe rasch absorbiert und erreicht nach 15–30 min maximale Serumkonzentrationen. Die Tablettenform wird etwas langsamer resorbiert. Die Halbwertszeit beträgt 4–6 h, kann aber bei Patienten mit Leberschäden auf über 8 h verlängert sein. Chlomethiazol wird in der Leber rasch verstoffwechselt und über die Nieren ausgeschieden, pharmakologisch aktive Metabolite existieren nicht.

Der **Wirkmechanismus** ist vergleichsweise schlecht untersucht; offensichtlich verstärkt Chlomethiazol die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin und wirkt auch auf das GABAerge System (Majumdar 1990).

Wirkungen

Chlomethiazol ist in Deutschland und vielen europäischen Ländern, nicht dagegen in den USA im Handel. Die **Wirksamkeit** ist nicht so umfassend untersucht worden wie für Benzodiazepine, kann aber als belegt gelten, insbesondere in Bezug auf das Alkoholdelir und den antikonvulsiven Effekt. Chlomethiazol hat eine stark sedierende Wirkung und in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms große Bedeutung erlangt. Chlomethiazol hat sich mit Ausnahme der Benzodiazepine gegenüber anderen Substanzen wie Antipsychotika und Clonidin als überlegen gezeigt (Mayumdar 1990; Soyka 1995). **Vorteile** sind

- die orale wie parenterale Anwendbarkeit,
- die prinzipielle Möglichkeit der Kombination mit anderen Medikamenten (z. B. Haloperidol),
- der relativ rasche Wirkungseintritt,
- das Fehlen von Hepatoxizität und
- die allgemein gute Verträglichkeit.

Dosierung und Verabreichung

Chlomethiazol wird in Deutschland zur **oralen** Anwendung in Kapselform (0,192 g), als Mixtur (5 mg/100 ml) und zur **parenteralen** Applikation als 0,8 g/100 ml (0,8%ige Lösung) angeboten. Die Tablettenform ist nicht mehr im Handel. Bei leichten bis mittelschweren Entzugssyndromen werden häufig 2–4 Kapseln oder 10–20 ml der Mixtur in ein- bis mehrstündigen Abständen eingesetzt, bei schweren Entzugssyndromen können initial 6–8 Kapseln innerhalb der ersten zwei Stunden und dann zwei weitere Kapseln ca. alle 1–2 h gegeben werden. Grundsätzlich sollte die initiale Dosierung so gewährt werden, dass auch bei schwereren Entzugssyndromen eine ausreichende Sedierung und eine deutliche Besserung der Entzugssymptome herbeigeführt werden kann. Als Tageshöchstdosen werden 20–24 Kapseln genannt. Sollte die klinische Dosierung nicht ausreichend sein, ist die Kombination z .B. mit Antipsychotika (Haloperidol) zu favorisieren.

Besondere **Vorsicht** ist bei der **parenteralen** Chlomethiazolbehandlung notwendig, wegen des Risikos der Atemdepression. In jedem Fall ist eine sorgfältige intensivmedizinische Überwachung des Patienten und Behandlung (Perfusor!) zwingend notwendig. Parenterale Chlomethiazolbehandlungen sind praktisch nur bei schweren Delirien indiziert. Initial kann mit einer i.v.-Injektion über 3–5 min mit 40–80 ml (100 ml) 80%iger Lösung begonnen werden bis zum Erreichen einer ausreichenden Sedierung. Es sollte eine Tropfgeschwindigkeit von 60–150/min eingehalten werden. In den ersten 6–12 h können 500–1000 ml Lösung infundiert werden. Die Tageshöchstdosis liegt bei 20 g. So rasch wie möglich muss auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Interaktionen

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder Psychopharmaka, speziell Hypnotika und Anxiolytika, kann zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung – oder Verlängerung führen. Für das H_2-Antihistaminikum Cimetidin ist dies ebenfalls beschrieben.

Nebenwirkungen

Die gefährlichste Nebenwirkung ist die **Atemdepression**, insbesondere nach parenteraler Anwendung sowie Hypotonie und Bewusstseinsstörungen. Anwendungsbeschränkungen und Gegenanzeigen resultieren auch aus einer bei Chlomethiazol häufig gesteigerten Bronchialsekretion, was insbesondere bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen (z. B. Bronchitis, Z. n. Pneumonie etc.) zu beachten ist. Allergische Reaktionen (Exantheme) kommen ebenso vor wie Husten, Niesreiz und Magenbeschwerden. Chlomethiazol führt auch bei Gesunden zu einer Zunahme der Herzfrequenz. Das Reaktionsvermögen ist vermindert.

Kontraindikationen

Relative Kontraindikationen sind obstruktive Lungenerkrankungen, gleichzeitige Einnahme anderer psychotroper Medikamente und natürlich Alkohol. Eine ambulante Anwendung von Chlomethiazol kann wegen der Gefahr iatrogener Suchtentwicklungen nicht empfohlen werden.

Antikonvulsiva

Zur **Pharmakologie** ▶ Kap. 28.

Carbamazepin ist in Deutschland zur Behandlung von Entzugskrampfanfällen zugelassen, und eine Reihe von klinischen Studien belegen, dass Carbamazepin ebenso effektiv ist wie das (nicht mehr zu empfehlende) Phenobarbital oder Diazepam bei Patienten mit leichten bis mäßig ausgeprägten Entzugssymptomen. Hepatotoxische Effekte hat die Substanz nicht (Stuppaeck et al. 1992). Der antikonvulsive Effekt von Carbamazepin konnte nur in einigen Untersuchungen gesichert werden (Chu 1979; Soyka u. Rösner 2006). Carbamazepin hat **kein Suchtpotenzial**, an **Nebenwirkungen** können Benommenheit, Erbrechen und Übelkeit auftreten, allergische Reaktionen sind nicht selten. Die Initialdosis liegt meist bei 800 mg/d. Eine Monotherapie des Alkoholdelirs mit Carbamazepin ist nicht möglich. Bei leichteren bis mittelschweren Entzügen kann Carbamazepin auch in **Kombination mit Tiaprid** gegeben werden (Soyka et al. 2006a,b). Inwieweit Carbamazepin auch für das klinisch bisher schlecht definierte protrahierte Alkoholentzugssyndrom indiziert sein kann, ist bislang nicht genügend untersucht (Malcolm et al. 2001).

Phenytoin ist in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms, speziell von Entzugskrampfanfällen, wahrscheinlich wirkungslos.

Valproat in Dosen von 1000–1200 mg/d ist bislang nicht sehr intensiv untersucht worden, zwei doppelblinde randomisierte Studien haben aber einen Wirknachweis ergeben (Malcolm et al. 2001; Kosten u. O'Connor 2003). Valproat besitzt in Deutschland keine Zulassung für die Therapie des Entzugssyndroms. Für Gabapentin oder andere Antikonvulsiva liegen bislang keine aussagefähigen Studien vor.

Andere Substanzen

Doxepin

In manchen Standardwerken der deutschsprachigen Psychopharmakotherapie wird auch Doxepin, ein deutlich sedierendes trizyklisches Antidepressivum, zur Entzugsbehandlung empfohlen. Kontrollierte klinische Prüfungen oder eine Zulassung liegen nicht vor. Die klinische Erfahrung legt nahe, dass Doxepin bei leichten psychovegetativen Entzugssyndromen mit Ängstlichkeit, Unruhe und Schlafstörungen hilfreich sein kann. Der generelle Einsatz in der Entzugsbehandlung kann nicht empfohlen werden.

Tiaprid

Zur **Pharmakologie** s. Peters u. Faulds (1994).

Tiaprid, ein Benzaminderivat, inhibiert spezifisch und selektiv striäre Dopaminrezeptoren (D_2-Rezeptoren) und wird klinisch zur Behandlung **hyperkinetischer extrapyramidalmotorischer Störungen** eingesetzt (▶ Kap. 35). In Kombination mit Carbamazepin kann Tiaprid zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Entzugssyndrome eingesetzt werden (Soyka et al. 2002; Lucht et al. 2003). Ein antikonvulsiver Effekt liegt allerdings nicht vor, ebenso wenig besteht eine Wirksamkeit im Alkoholdelir.

Sonderfall ambulante Entgiftung

Nicht zuletzt aus Kostengründen werden leichte bis mittelschwere Entzugssymptome zunehmend ambulant behandelt, international ist das ohnehin üblicher als bislang in deutschsprachigen Ländern. Die klinische Erfahrung zeigt, dass etwa die Hälfte der Patienten, die ambulant entgiftet werden, keine Pharmakotherapie benötigt. Für ausgeprägtere Entzugssyndrome stehen im Prinzip dieselben Substanzen für die stationäre Entgiftung zur Verfügung, speziell **Chlomethiazol** und **Benzodiazepine**. Der ambulante Einsatz beider Substanzen ist wegen des Suchtpotenzials und der Gefahr einer iatrogenen Abhängigkeitsentwicklung, aber auch aufgrund des Risikos relativer Überdosierungen kritisch zu bewerten. Eine mögliche Alternative ist der Einsatz von **Carbamazepin** in nichtretardierter Form, insbesondere in Kombination mit **Tiaprid** (Soyka et al. 2002, 2006b; Lucht et al. 2003). Tägliche Wiedervorstellung oder eine hausärztliche Überwachung des Patienten sowie möglichst die Einbeziehung von Bezugspersonen sind für die ambulante Entgiftung wichtige Voraussetzungen.

32.1.4 Pharmakologische Rückfallprophylaxe bei Alkoholholabhängigkeit

Klinisch werden bislang einige wenige Substanzen zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit eingesetzt. Diese Medikamente werden häufig unter dem inhaltlich nicht ganz zutreffenden Begriff **Anti-Craving-Substanzen** zusammengefasst, in der »Roten Liste« firmieren sie unter der schmalen Rubrik »Entwöhnungsmittel«. Inhaltlich zutreffender wäre der Begriff **Antidipsotropika**, der keinen spezifischen z. B. Anti-Craving-Mechanismus impliziert. Ob die Substanzen tatsächlich das Alkoholverlangen (Craving) beeinflussen oder über andere Mechanismen Trinkmenge oder Rückfallhäufigkeit beeinflussen, ist im Einzelfall schwierig zu belegen. Im Folgenden wird ein Überblick über die wichtigsten klinisch bislang vorliegenden Medikamente gegeben.

Disulfiram

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Disulfiram ist ein irreversibler Inhibitor der Aldehyddehydrogenase (ALDH), aber auch anderer Enzyme wie z. B. der Dopamin-β-Hyproxylase und hepatischer mikrosomaler Enzyme.

Durch die Akkumulation von Acetaldehyd, das üblicherweise im Körper rasch verstoffwechselt wird, kommt es bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Disulfiram zu der zum Teil äußerst unangenehmen **Disulfiram-Alkohol-Reaktion**. Diese ist gekennzeichnet durch

- eine starke Rötung in Gesicht und Nacken (Vasodilatation), sog. Flush,
- Tachy- und Dyspnoe,
- Schwindel,
- Hyperventilation,
- Tachykardie und
- Hypotension sowie
- Nausea und Erbrechen.

Andere Symptome sind

- Kopfschmerzen,
- Angst,
- Schweißausbrüche,
- Schwächegefühl und
- Brustschmerzen.

In schweren Fällen v. a. bei massiver Alkoholisierung, kann es auch zu Kreislaufversagen und Schock sowie Atemdepression kommen, aber auch Bradykardie und kardiale Arrhythmien, epileptische Anfälle und Bewusstseinsstörungen können auftreten. Letale Ausgänge sind sehr selten, aber denkbar.

Die Disulfiram-Reaktion tritt meist rasch innerhalb von 10–30 min nach dem Alkoholkonsum auf und klingt innerhalb von 90–180 min ab. Besondere Gefährdung besteht v. a. durch **Herz-Kreislauf-Komplikationen**. Bei leichten bis mittelschweren Reaktionen sind keine therapeutischen Interventionen oder ein abwartendes Verhalten ausreichend, bei schwererem Acetaldehydsyndrom können bei Herz-Kreislauf-Komplikationen verschiedene Maßnahmen sinnvoll sein: Gabe von Flüssigkeit und Sauerstoff, Trendelenburg-Position, evtl. Gabe von Anticholinergika. Im Übrigen werden Vitamin C und Antihistaminika empfohlen.

Pharmakologie

Disulfiram wird nach oraler Gabe rasch aufgenommen und zu Diethylamin, Carbodisulfid und anderen Metaboliten verstoffwechselt. Die Halbwertszeit beträgt etwa 7 h, der maximale Plasmaspiegel ist nach 8–10 h erreicht. Carbodisulfid ruft einen unangenehmen **Mundgeruch** hervor, was als Hinweis auf die Compliance gewertet werden kann.

Therapeutisch wird Disulfiram eingesetzt in Dosen von 200–500 mg/d. Therapieversuche mit implantierten Disulfiram werden verschiedentlich angeboten, können aber nicht empfohlen werden. Üblich, aber nicht obligat ist vor Vorbehandlungsbeginn ein sog. **Probetrunk** mit geringen Mengen Alkohol, in jedem Fall aber eine genaue Aufklärung des Patienten über die Risiken der Therapie.

Klinik

Die Effizienz ist umstritten, obwohl Disulfiram in den letzten Jahren eine gewisse Renaissance v. a. in Therapie-Settings mit genauer Überwachung des Patienten und Einbeziehung von Angehörigen erfahren hat. Die größte durchgeführte Untersuchung von Fuller et al. (1986) betraf 605 Patienten (Disulfiram 250 mg/d vs. 1 mg vs. Kontrollgruppe ohne Medikation) und ergab keinen Wirknachweis für Disulfiram. In allen drei Gruppen ließ sich aber ein direkter Zusammenhang zwischen Compliance und Abstinenz darstellen. Einige andere Untersuchungsergebnisse (Chick et al. 1992) fielen dagegen günstiger aus. Ideal scheint diese Medikation am ehesten für **ältere, gut motivierte, sozial stabile Patienten mit guter Compliance** zu sein. In den letzten Jahren wird auch zunehmend die supervidierte Gabe von Disulfiram z. B. im Rahmen gerichtlicher Auflagen propagiert.

Interaktionen

Die Clearance von verschiedenen Medikamenten wie z. B. Chlordiazepoxid und Diazepam wird durch Disulfiram reduziert.

Disulfiram beeinträchtigt die Wirkung und den Metabolismus zahlreicher Medikamente, die in der Leber abgebaut werden. Dazu gehören insbesondere Phenytoin, orale Antikoagulanzien, Diazepam und Chlordiazepoxid. Die Kombination mit Isoniazid führt häufiger zu Psychosen, wahrscheinlich auch die Kombination mit Metronidazol.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Gegenanzeigen bestehen für
- koronare Herzerkrankungen,
- schwer wiegende Herzrhythmusstörungen bzw. klinisch manifeste Kardiomyopathien,
- zerebrale Durchblutungsstörungen,
- fortgeschrittene Arteriosklerose,
- Ösophagusvarizen und
- Thyreotoxikose.

Anwendungsbeschränkungen bestehen hinsichtlich
- vorbestehender nichtalkoholbedingter Depressionen und Psychosen,
- schwerer Hypertonien,
- der dekompensierten Leberzirrhose,
- Arzneimittelabusus und Abhängigkeit,
- Polyneuropathie und
- Asthma bronchiale.

Das **Nebenwirkungsspektrum** von Disulfiram ist relativ breit und umfasst
- Müdigkeit,
- Lethargie,
- Blutdrucksteigerung,
- nicht selten auch neurologische und psychische Störungen wie depressive Verstimmungen und Angst.

Durch die Inhibierung der Dopamin-β-Hydroxylase soll es zumindest bei schizophrenen Patienten zur Exazerbation psychotischer Symptome kommen, weswegen Disulfiram in dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden sollte.

Seltenere Nebenwirkungen sind
- Leberschäden,
- periphere Neuropathien,
- Opticus-Neuritis,
- Geschmacks- und Artikulationsstörungen,
- gastrointestinale Störungen sowie
- eine Minderung von Libido und Potenz,
- Kopfschmerzen und schließlich
- allergische Hautreaktionen.

Vor Behandlungsbeginn sollte eine genaue medizinische und psychiatrische Untersuchung erfolgen, u. a. auch zum Ausschluss kardialer Erkrankungen.

Als **Kontraindikation** gelten
- schwere Hepatopathien,
- kardiale Schädigungen,
- Gravidität,
- Epilepsie,
- Endokrinopathien,
- Hyperthyreose,
- Magen-Darm-Ulzera und aus den genannten Gründen
- schizophrene Psychosen.
- Interaktionen mit anderen Substanzen sind zu beachten.

Nicht in Deutschland, aber in Österreich ist **Calcium-Carabimid** als reversibler ALDH-Blocker erhältlich. Wegen seiner raschen Resorption muss die Substanz zweimal täglich in einer Dosis von 50 mg gegeben werden. Die Indikation ist ähnlich wie bei der Disulfirambehandlung.

Neuere Anti-Dipsotropika (Anti-Craving-Substanzen)

Acamprosat

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Acamprosat (Calcium-Homotaurin) wird seit etwa Mitte der 1990-er Jahre weltweit in über 40 Ländern zur Rückfallprophylaxe bei alkoholkranken Patienten eingesetzt. Der Wirkmechanismus ist nicht völlig klar, offensichtlich wird ein Teil der Wirkung über einen **Partialagonismus am NMDA-Rezeptor** vermittelt (Spanagel u. Zieglgänsberger 1997), die z. B. im Hippokampus sehr zahlreich sind. Während Acamprosat unter physiologischen Bedingungen die NMDA-Rezeptoraktivität agonistisch erhöht, wird die im Alkoholentzug auftretende Überaktivität des NMDA-Rezeptors, die auch für verschiedene neuropsychiatrische Folgeschäden von Relevanz ist, durch Acamprosat funktionell gehemmt. Auch konditionierte Alkoholentzugsphänomene, die zu einem Rückfall führen können, werden durch Acamprosat reduziert. Fraglich ist ein neuroprotektiver Effekt von Acamprosat (Koob et al. 2002), dessen klinische Relevanz aber noch offen ist.

Pharmakologie

Acamprosat substituiert nicht für Alkohol und hat kein Suchtpotenzial, wahrscheinlich auch keine psychotropen Effekte. Acamprosat bindet vermutlich an die Polyaminstelle am NMDA-Rezeptor sowie an metabotrope Glutamatrezeptoren. Die genauen molekularen Prozesse, die durch die Bindung von Acamprosat an glutamaterge Rezeptoren eingeleitet werden, sind aber noch ungeklärt.

Wesentlich für die rückfallprophylaktische Wirksamkeit von Acamprosat ist dessen **regulierende Wirkung auf die glutamatvermittelte Übererregung** im Alkoholentzug, welche durch die Reduktion des Calciumeinstroms am NMDA-Rezeptor vermittelt wird (Spanagel et al. 1996). Neben der entzugsbedingten Übererregung werden aber auch gegenregulierende Prozesse im glutamatergen System beeinflusst, die durch Mechanismen der klassischen Konditionierung erworben werden und somit auch nach Abklingen der körperlichen Entzugserscheinungen weiter bestehen. Auf diese kann Acamprosat das Rückfallrisiko langfristig reduzieren.

Acamprosat moduliert über die NMDA-Rezeptoren indirekt den Einfluss GABAerger Interneurone auf die dopaminerge Aktivität im sog. **Belohnungssystem** und beeinflusst somit neben konditionierten Entzugserschei-

nungen vermutlich auch positiv verstärkende Alkoholwirkungen. Möglicherweise hemmt Acamprosat die durch Alkoholeinnahme bzw. konditionierte Umgebungsreize verursachte Dopaminfreisetzung im Nervus accumbens und vermindert so die Verstärkerwirkung von Alkohol.
Aktuelle Befunde zeigen, dass auch andere glutamaterge Rezeptoren und Gene vermutlich durch Acamprosat beeinflusst werden (Spanagel et al. 2005).

Die **Bioverfügbarkeit** ist relativ schlecht (ca. 10%). Bei einem Körpergewicht von über 60 kg, das die meisten Erwachsenen erreichen dürften, beträgt die klinische Dosis 1998 mg (3 × 2 Tabletten à 333 mg/d). Bei Nebenwirkungen oder geringem Körpergewicht wird eine Dosis von 1332 mg (2 × 2 Tabletten) empfohlen. In klinischen Studien in den USA sind auch Tabletten mit höherem Wirkgehalt (500 mg) erprobt worden, die aber in Europa nicht zur Verfügung stehen.

Klinik

Acamprosat ist in Deutschland für den Anwendungsbereich »Unterstützung der Aufrechterhaltung beim alkoholabhängigen Patienten« zugelassen. Mittlerweile liegen über 20 **plazebokontrollierte Doppelblindstudien** mit mehr als 5000 Patienten vor, die überwiegend eine Wirksamkeit von Acamprosat zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit erkennen lassen (Soyka u. Chick 2003). Die Behandlungsdauer variiert dabei zwischen 3, 6 und 12 Monaten. Hauptkriterium war in den meisten Studien die Dauer bis zum ersten Alkoholrückfall und die Anzahl der abstinenten Patienten im Behandlungszeitraum, in weiteren Untersuchungen die kumulierte Anzahl abstinenter Tage und die Trinkmenge im Behandlungszeitraum. Im überwiegenden Teil der Studien (Soyka u. Chick 2003) konnte ein **Wirknachweis** für Acamprosat erbracht werden. In der großen deutschen plazebokontrollierten Doppelblindstudie (Behandlungsdauer ein Jahr) zeigte sich, dass die Anzahl abstinenter Patienten im Behandlungszeitraum in der Acamprosat-Gruppe signifikant höher war als in der Plazebogruppe (42,8% vs. 22,7% am Studienende, Abb. 32.1; Sass et al. 1996). Außerdem war die Zahl der abstinenten Tage im Behandlungszeitraum der Patienten mit Acamprosat signifikant höher als in der Plazebogruppe, im Übrigen war auch die Dropout-Rate geringer (Sass et al. 1996). Die **Verträglichkeit** von Acamprosat in dieser Untersuchung war gut, die Abbruchquote wegen schwerer Nebenwirkungen sehr gering. Auch eine Vielzahl anderer Untersuchungen hat einen Wirknachweis für Acamprosat ergeben (Soyka u. Chick 2003). Eine wichtige Ausnahme war die britische Studie (Chick et al. 2000a), die sowohl in der Plazebo- wie Acamprosat-Gruppe eine extrem schlechte Abstinenzrate (11,5% am Studienende) aufwies, was höchstwahrscheinlich auf eine negative Selektion der eingeschlossenen Patienten und ein langes

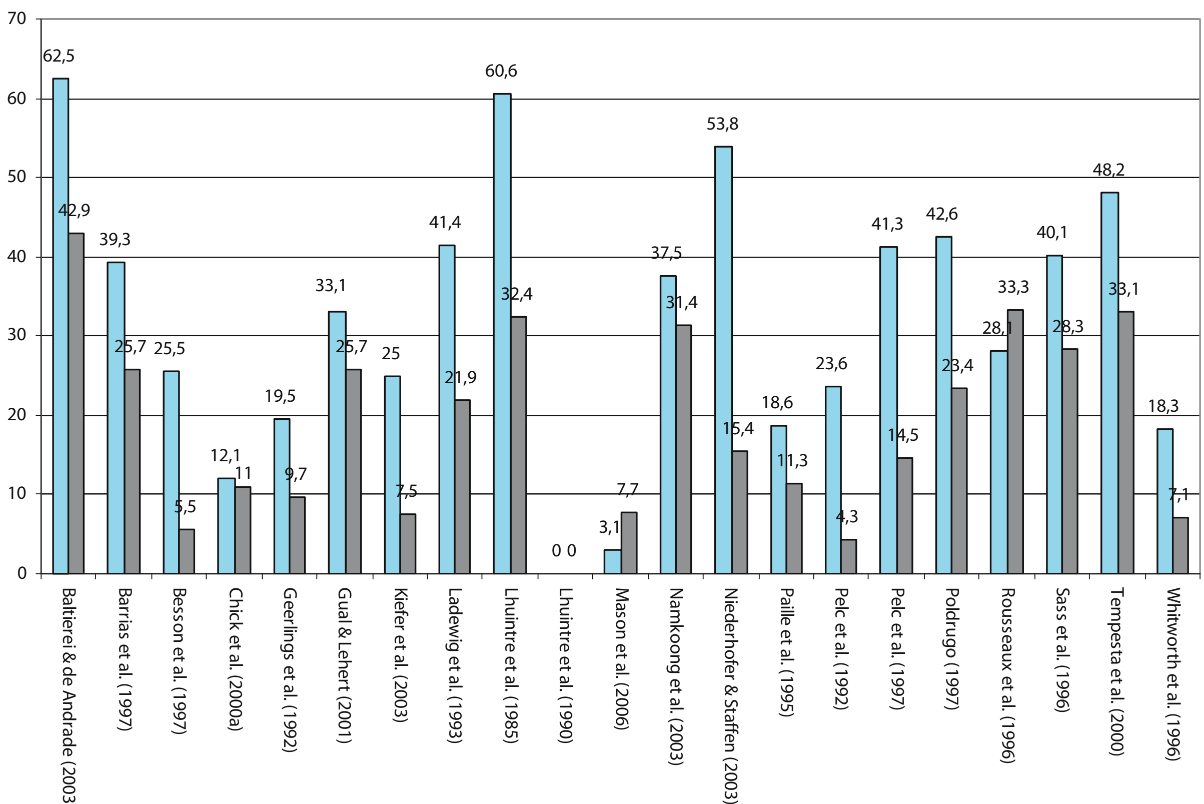


Abb. 32.1. Abstinenzraten nach Acamprosat-Behandlung, *blau*: Acamprosat, *grau*: Plazebo

Intervall zwischen Entgiftung und Behandlungsbeginn mit häufiger Rückfälligkeit schon vor Initiierung der Pharmakotherapie und schließlich auch auf eine geringe psychosoziale Betreuung zurückzuführen sein dürfte.

Eine **Metaanalyse** des *Health Technology Board of Scotland* (Slattery et al. 2003) über 17 Studien (n = 4529), die zwei unkomplizierte Studien beinhaltete, ergab, dass Acamprosat in der Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit effizient und vergleichsweise kostengünstig war (Soyka u. Chick 2003). Auch andere Metaanalysen belegen eine Effizienz (Kranzler u. van Kirk 2001; Hopkins et al. 2002; Berglund et al. 2001; Slattery et al. 2003; Mann et al. 2004; Bouza et al. 2004; Rösner et al. 2007). Bislang sind nur relativ wenige **Vergleichsuntersuchungen gegen Naltrexon** (s. unten) durchgeführt worden (Anton et al. 2006; Kiefer et al. 2003; Rubio et al. 2001). Kiefer et al. (2003) verglichen in einer deutschen monozentrischen Untersuchung mit randomisiert-kontrolliertem Design die klinische Wirksamkeit von Naltrexon und Acamprosat sowie einer Kombinationstherapie beider Substanzen mit Plazebo. Während sich die beiden Verumgruppen untereinander kaum unterschieden, wies die Kombinationstherapie das beste Therapieergebnis auf. In der spanischen Studie mit 157 Patienten ohne Plazebokontrolle (Rubio et al. 2001) unterschieden sich Acamprosat und Naltrexon in Bezug auf die Dauer der Abstinenz nicht, die Anzahl schwerer Alkoholrückfälle war in der Naltrexon-Gruppe aber geringer als in der Acamprosat-Gruppe. Insgesamt ist die Fallzahl in beiden Studien begrenzt, und die Ergebnisse sollten daher nicht überbewertet werden.

Nebenwirkungen

Die klinischen Erfahrungen mit Acamprosat sind mittlerweile relativ breit. Die Substanz ist seit 1989 in Frankreich zugelassen. Klassische psychotrope Effekte von Acamprosat sind nicht bekannt. **Gegenanzeigen** sind Störungen der Nierenfunktion (Serumkreatinin > 120 µmol/l) sowie schwere Störungen der Leberfunktion (Childs-Pugh-Klasse C). Bislang liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz bei über 65-Jährigen vor.

Am häufigsten sind **gastrointestinale Nebenwirkungen**, v. a. eine meist milde Form von Durchfall, die häufig nach mehreren Tagen spontan sistiert und nur selten zu Therapieabbrüchen führt. In Einzelfällen sind allergische Hautreaktionen beschrieben worden, im Übrigen sowohl Libidominderung als auch Libidosteigerung.

Eine eindeutige **Kontraindikation** für Acamprosat stellt eine Hyperkalziämie dar, zurückhaltend sollte Acamprosat im Übrigen bei Niereninsuffizienz bzw. Nierensteinen (Anwendungsbeschränkungen) sowie ausgeprägten Leberfunktionsstörungen (dekompensierte Leberzirrhose) eingesetzt werden.

Naltrexon

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Während in Europa v. a. Untersuchungen mit Acamprosat durchgeführt wurden, hat sich die US-amerikanische Forschung lange auf den Einsatz von **Opioidrezeptorantagonisten** wie Naltrexon, z. T. auch Nalmefen konzentriert. Bekannt ist seit langem, dass eine gewisse Kreuztoleranz von Morphin und Alkohol besteht und Alkoholkonsum zu einer Stimulation von Opioidrezeptoren im Gehirn führt, was klinisch mit Euphorie aber auch Toleranz und Abhängigkeit in Verbindung gebracht wird. Dabei wirken opioiderge Neurone modulierend auf die Dopaminausschüttung im Gehirn. Gesichert ist, dass durch die Blockade von Opioidrezeptoren, speziell des µ-Opioidrezeptors, die euphorisierende Wirkung von Alkohol antagonisiert wird. Es überrascht daher nicht, dass Opioidantagonisten vom Typ des Naltrexon eher zur **Reduktion der Trinkmenge**, weniger zur Erhöhung der Abstinenz geeignet erscheinen.

Pharmakologie

Naltrexon ist ein nahezu reiner Opioidantagonist ohne sonstige klinisch relevante intrinsische Wirkung. Die Substanz blockiert v. a. am µ-**Opioidrezeptor.** 50 mg Naltrexon oral antagonisieren den Rezeptor wahrscheinlich für 24 h. Dose-Response-Studien liegen allerdings kaum vor (Johnson u. Ait-Daoud 2000). Auch der Hauptmetabolit 6β-Naltrexol ist opiatantagonistisch wirksam.

Ein Suchtpotenzial liegt nicht vor. Die Substanz ist oral wirksam. Klinisch und in den meisten wissenschaftlichen Untersuchungen wurde entsprechend dem pharmakologischen Profil eine Dosis von 50 mg/d eingesetzt, in einigen Untersuchungen allerdings auch 100 mg. Naltrexon vermindert die positiv verstärkende Wirkung von Alkohol und vermutlich das Alkoholverlangen (Craving). Nachgewiesen wurde zudem eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (O'Malley et al. 2002). Naltrexon ist in den USA sowie in verschiedenen europäischen Ländern, **nicht aber Deutschland**, zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen.

In Deutschland besteht nur eine Indikation für den Anwendungsbereich »Medikamentöse Unterstützung bei der psychotherapeutisch/psychologisch geführten Entwöhnungsbehandlung vormals Opiatabhängiger nach erfolgter Opiatentgiftung« (▶ 32.3.3).

Klinik

Auch mit Naltrexon wurde mittlerweile eine Vielzahl von Untersuchungen zur **Rückfallprophylaxe** (◻ Abb. 32.2) durchgeführt, deren Ergebnisse ein widersprüchliches Bild ergeben (Übersicht in Anton u. Swift 2003). In den beiden ersten Untersuchungen von Volpicelli et al. (1992) und O'Malley et al. (1992) über 12 Wochen konnte ein Effekt von Naltrexon im Sinne einer Trinkmengenreduktion, weniger dagegen einer signifikanten Erhöhung der

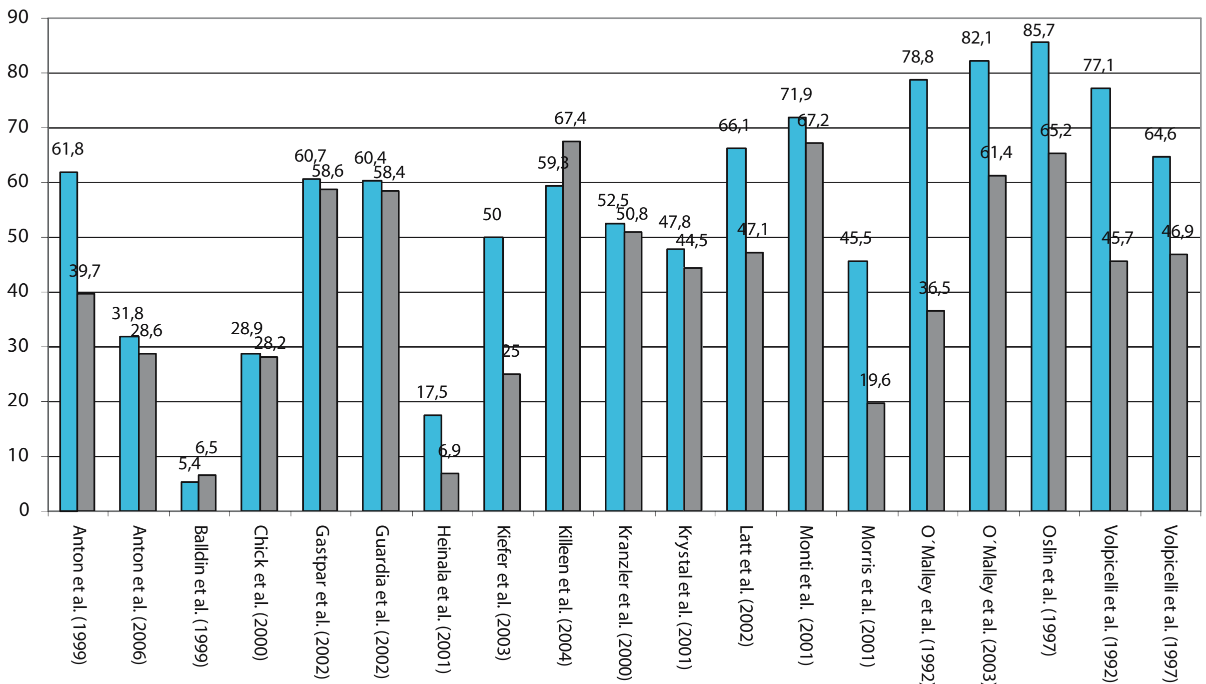


Abb. 32.2. Raten eines kontrollierten Konsums nach Naltrexonbehandlung, *blau:* Naltrexon, *grau:* Plazebo

Abstinenzrate gezeigt werden. In der Folge wurde eine Vielzahl von Untersuchungen in den USA, aber auch Europa durchgeführt, darunter auch eine deutsche Untersuchung (Gastpar et al. 2002), die allerdings keinen Wirknachweis ergab. Auch eine neuere plazebokontrollierte Doppelblinduntersuchung (Krystal et al. 2001) konnte keine klinische Wirksamkeit zeigen.

Generell erscheinen die Ergebnisse für Naltrexon weniger konsistent als für Acamprosat, die Wirksamkeit gilt aber insgesamt als belegt. Eine besonders umfangreiche Metaanalyse wurde vom *Health Technology Board of Scotland* vorgelegt (Slattery et al. 2003), die ebenfalls eine Effizienz zeigen konnte.

Derzeit laufen einige klinische Untersuchungen mit einem **Depotpräparat** von Naltrexon, was die Compliance-Problematik dramatisch verbessern könnte. Klinische Ergebnisse liegen aber noch nicht vor.

Nebenwirkungen

Gegenanzeigen bestehen bei Patienten mit schweren Leberschäden und akuter Hepatitis und Patienten mit Einnahme von Opioiden.

Häufige Nebenwirkungen von Naltrexon betreffen v. a. den Gastrointestinaltrakt, wobei insbesondere Übelkeit häufiger auftritt. Im Übrigen führt die Gabe von Naltrexon bei Heroinabhängigen zum sofortigen Auftreten von Entzugserscheinungen. Andere häufigere Nebenwirkungen sind

- Erhöhung von Transaminasen,
- Kopfschmerzen,
- Nervosität,
- Müdigkeit,
- Schlafstörungen,
- Erbrechen,
- Angst und
- Somnolenz (Croop et al. 1997),
- nicht dagegen Depression (Miotto et al. 2002).

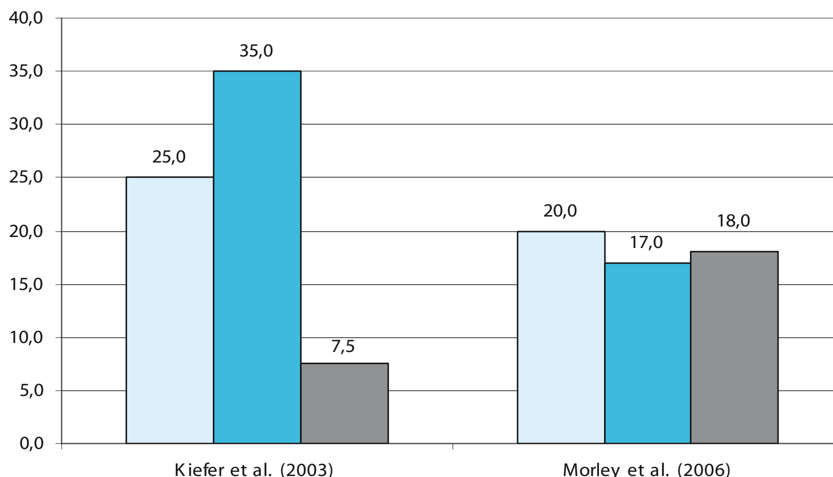
Transaminasenerhöhungen sind nicht selten.

Box

Naltrexon und Acamprosat im Vergleich

Insgesamt sprechen die vorliegenden Behandlungsergebnisse dafür, dass Naltrexon am ehesten die Trinkmenge reduziert und eventuell v. a. in Kombination mit verhaltenstherapeutischen Behandlungsansätzen effizient sein kann, dagegen wenig zur Erhöhung der Abstinenzrate beiträgt. Im Rahmen einer aktuellen Metaanalyse (Rösner et al. 2007) ergeben sich unter Einbeziehung unpublizierter Einzelergebnisse Hinweise auf ein differentielles Wirkprofil beider Substanzen: Sowohl Acamprosat als auch Naltrexon erweisen sich als geeignet, die Aufrechterhaltung der Abstinenz pharmakologisch zu unterstützen (Abb. 32.3). Allerdings ist der abstinenzunterstützende Effekt bei Naltrexon schwächer ausgeprägt als bei Acamprosat; Naltrexon scheint dagegen nicht an die Abstinenzvoraussetzung gebunden zu sein und zeigt im Gegensatz zu Acamprosat auch signifikante Effekte, wenn der Patient gegen den Abstinenzvorsatz verstößt.

Abb. 32.3. Abstinenzraten aus vergleichenden Studien, *hellblau:* Acamprosat, *dunkelblau:* Naltrexon, *grau:* Plazebo



Nalmefen

Nalmefen ist ein weiterer Opiatantagonist, der einigen amerikanischen Untersuchungen eingesetzt wurde (Mason et al. 1999). In Europa steht die Substanz nicht zur Verfügung.

32.2 Kokain und Psychostimulanzien

32.2.1 Neurobiologische Grundlagen der Kokain- und Psychostimulanzienabhängigkeit

Kokain und Psychostimulanzien (Amphetamine) haben ähnliche klinische Effekte und werden gemeinsam besprochen. Zur **Pharmakologie von Psychostimulanzien** ► Kap. 34.

Kokain ist eine hoch psychoaktive Substanz, die zu einer starken Ausschüttung von **Dopamin und auch Noradrenalin** im ZNS führt. Kokain und Amphetamine blockieren die Transporterproteine für Monoamine und damit den Wiederaufnahmemechanismus. Bei chronischem Kokainkonsum kommt es kompensatorisch zu einer Reduktion der postsynaptischen Rezeptoren, speziell des Dopamin-D_2-Rezeptors.

Kokain führt zu erheblichen **psychoaktiven Veränderungen** wie
- Euphorie,
- Antriebssteigerung und Schlafminderung,
- aber auch Psychosen, v. a. mit paranoiden Gedanken.

32.2.2 Kokainentzugssyndrom

Der Entzug von Kokain und Psychostimulanzien wie Amphetaminen führt häufig zu Dysphorie, Schlaf- und Appetitminderung und v. a. zu depressiven Syndromen, die in der Regel bis 48 h anhalten, mitunter aber auch zwei Wochen und länger persistieren können. Eine effektive Pharmakotherapie des Kokainentzugssyndroms ist nicht bekannt (Kosten u. O'Connor 2003).

Die **Therapie von Folgestörungen** ist symptomatisch. Beim Auftreten paranoider Gedanken oder stereotyper Zwangshandlungen können aus klinischer Sicht Antipsychotika oder Benzodiazepine für die ersten Tage des Entzugs empfohlen werden.

Für die Behandlung der Kokainabhängigkeit ist in Deutschland keine Substanz zugelassen, eine **effektive Pharmakotherapie ist nicht gesichert.** Ein systematischer Review zur pharmakologischen Behandlungen der Kokainabhängigkeit (de Lima et al. 2002) mit randomisierten klinischen Studien zu Antidepressiva, Carbamazepin, Dopaminagonisten, Disulfiram, Lithium und weiteren Substanzen ergab keinen ausreichenden Beleg für die Wirksamkeit von Psychopharmaka. Wegen der im Kokainentzug häufigen depressiven Symptome werden in der Praxis vorwiegend Antidepressiva eingesetzt. Aufgrund des relativ langsamen Wirkungseintritts von Antidepressiva ist ihr Einsatz zur Behandlung kurzfristiger depressiver Verstimmungen bei Kokainkonsumenten allerdings nur begrenzt sinnvoll.

Zuletzt wurde der Einsatz von **Disulfiram** bei Kokainkonsumenten empfohlen (Carroll et al. 2000), allerdings ist die Datenbasis hierzu sehr gering. In der Diskussion sind auch eine sog. Impfung sowie die Substitution mit Amphetaminen.

32.3 Opioide

Zu Opiaten s. auch ► Kap. 11 und 39.

32.3.1 Neurobiologische Grundlagen der Opioidabhängigkeit

Opioidabhängigkeit gehört nach Alkohol und Nikotin zu den häufigsten Suchtformen. Opioide wie Heroin binden

an die verschiedenen Opioidrezeptoren, speziell den **μ-Opioidrezeptor**, und führen so klinisch zu
- Euphorie,
- Analgesie und
- Sedierung.

Das Auftreten von Entzugserscheinungen hängt von der eingenommenen Dosis, v. a. aber von der Geschwindigkeit ab, in der Opioide von den Opioidrezeptoren dissoziieren. Besonders schnell ist dies für Heroin der Fall, langsamer für Methadon oder andere Opioide.

32.3.2 Opioidentzugssyndrom

Klinisch ist dies gekennzeichnet durch
- »grippeähnliche« Symptome,
- Pupillendilatation,
- Rinorrhoe,
- Piloerektion,
- vermehrtes Gähnen und Schnupfen,
- Übelkeit,
- Anorexie,
- Erbrechen und
- Diarrhö.

Krampfanfälle und Entzugspsychosen wie das Delirium tremens gehören nicht zum Bild des reinen Opiatentzugssyndroms. Besondere Gefahren entstehen v. a. durch eine Dehydratation von Patienten.

Der Zeitpunkt der maximalen Entzugssymptomatik und deren Dauer hängt wie angesprochen von der Halbwertszeit der einzelnen Opioide ab. Beim **Heroinentzug** beginnen die Symptome innerhalb von Stunden nach der letzten Drogeneinnahme mit einer maximalen Symptomatik 36–72 h nach Heroinkonsum und halten maximal 7–10 d an. Im **Methadonentzug** sind dagegen die Entzugssymptome meist nach 72–96 h besonders stark ausgeprägt und können 14 Tage oder mehr anhalten. Offensichtlich sind die Entzugssymptome für Buprenorphin weniger ausgeprägt.

Für die Behandlung des Opiatentzugssymptoms sowie zur Substitutionsbehandlung wird heute überwiegend **Methadon**, alternativ **Buprenorphin** eingesetzt (Pharmakologie s. unten).

Andere Medikamente, die v. a. bei Blutdruckspitzen eingesetzt werden, sind Clonidin oder andere adrenerge Medikamente.

32.3.3 Substanzen für den Opioidentzug

Methadon

Die **Substitutionsbehandlung** in Deutschland ist laufend rechtlichen Änderungen unterworfen. Aktuell gelten die Richtlinien über neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die sog. NUB-Richtlinien (Übersicht in Soyka et al. 2006c). Mit Methadon und Buprenorphin stehen zwei zugelassene Substitutionsmittel zur Verfügung.

Methadon ist ein synthetisches Opioid mit hoher analgetischer Potenz und langer Wirkdauer von in der Regel über 24 h. Es liegen zwei verschiedene Razemate vor, von denen das linksdrehende Methadon doppelt so stark wirksam ist wie das Methadon-Razemat. Dosierungsangaben beziehen sich im Folgenden auf das Razemat. Methadon bindet an alle Opioidrezeptoren einschließlich μ- und κ-Rezeptoren, ist stark **analgetisch** wirksam und hat eine hohe **Suchtpotenz**.

In Deutschland liegt Levo-Methadon als Lösung (5 mg/1 ml, 100 ml, 500 ml) sowie das Razemat aus linksdrehendem L-Methadon und rechtsdrehendem D-Methadon in Tablettenform mit 5 mg und 10 mg bzw. 40 mg vor. Darüber hinaus stellen viele Apotheken Methadon als Razemat her.

Pharmakologie

Levo-Methadon ist das (*R*)-Enantiomer von Methadon und besitzt die ungefähr doppelte analgetische Potenz verglichen mit dem Razemat aus L- und D-Methadon. Die Halbwertszeit von Methadon beträgt 14–55 h, wobei die Wirkdauer bei regelmäßiger Einnahme ansteigt. Die Bioverfügbarkeit beträgt bei rascher oraler Resorption 80%. Der Wirkungseintritt erfolgt nach 1–2 h, Steady State nach 4–5 d. Levo-Methadon wird zu 60% im Urin sowie biliär über die Faeces ausgeschieden.

Die Halbwertszeit für das **Razemat** aus linksdrehendem L- und rechtsdrehendem D-Methadon in Tablettenform beträgt 24–48 h. Es erfolgt eine relativ schnelle Absorption und eine extensive hepatische Metabolisierung. Die Ausscheidung erfolgt sowohl renal als auch biliär. Zu 2% gibt es aktive Metabolite (Methadon und Nor-Methadon). Methadon hat eine hohe Gewebebindung und kann z. T. wochenlang nach der letzten Einnahme noch nachweisbar sein. Die analgetische Wirkdauer beträgt etwa 4–6 h, eine methadoninduzierte Atemdepression kann bis zu 75 h anhalten.

Klinik

Die Wirksamkeit von Methadon im Opioidentzug ist gut belegt (Kosten u. O'Connor 2003). In der Regel werden hier 20–35 mg Methadon täglich (selten mehr) eingesetzt und über mehrere Tage oder Wochen schrittweise reduziert. In den meisten Fällen sind die Symptome des Opioidentzugs dann für den Patienten tolerabel.

Interaktionen

Die gleichzeitige Einnahme von **Alkohol** und psychotropen Substanzen, speziell **Hypnotika** und **Anxiolytika**, kann zu erheblichen Wirkungsverstärkungen mit dem Risiko tödlicher Überdosierungen führen. Die Kombina-

tion mit anderen Opioiden sowie Buprenorphin ist zu vermeiden. Für Levo-Methadon sind niedrige Serumkonzentrationen bei gleichzeitiger Einnahme von Carbamazepin, Flunitrazepam, Rifamzepin, Phenobarbital, Spirinolacton, Rifabutin, Indinavir und Saquinavir beschrieben worden. Erhöhte Serumkonzentrationen wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Antiarrhythmika Limetidin, Clarithromyzin, Erythromyzin, Fluconazol, Fluvoxamin, Itroconazol, Ketolconazol, Kontrazeptiva und Proteaseinhibitoren beschrieben worden. Für das Razemat wurden erniedrigte Methadonplasmaspiegel unter Rifampicin, Phenobarbital und Phenytoin sowie Antazida beschrieben. Erhöhungen wurden unter Erythromycin und Fluvoxamin beschrieben. Die Kombination mit dem HIV-Protheasehemmer Efavirin soll durch Enzyminduktion den Methadonplasmaspiegel erheblich senken. Weiter wurden erhöhte Desipraminspiegel unter Methadon beschrieben. Die Effekte einiger Antihypertensiva wie Reserpin, Prazosin, Clonidin können durch Methadon verstärkt sein.

Nebenwirkungen

Gegenanzeigen bestehen bei der Einnahme von Methadon hinsichtlich einer Kombinationstherapie mit MAO-B-Hemmern. Anwendungsbeschränkungen ergeben sich im Übrigen bei Patienten mit

- Bewusstseinsstörungen,
- erhöhtem Hirndruck,
- Hypotension bei Hypovalämie,
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven entzündlichen Darmerkrankungen,
- Phäochromozytom,
- erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft,
- Pankreatitis,
- Myxödem und
- insbesondere bei Patienten mit Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion.

Zu den **Nebenwirkungen** gehören

- Miosis,
- Mundtrockenheit,
- Übelkeit,
- Erbrechen,
- Obstipation sowie
- Spasmen der Pankreas- und Gallengänge,
- orthostatische Regulationsstörungen,
- hypotensive Kreislaufreaktionen,
- Bradykardie,
- Bronchospasmen,
- Tonuserhöhung der Harnblase und Blasenentleerungsstörungen,
- Schwitzen,
- Pruritus und Exantheme

sowie (besonders wichtig im Bereich Nervensystem bzw. Psyche)

- Schwindel,
- Kopfschmerzen,
- Sedierung,
- Atemdepression,
- Veränderung des Reaktionsvermögens und der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit,
- schließlich auch Abhängigkeitsentwicklungen.

Interaktionen

Wechselwirkungen sind v. a. in Kombination mit anderen zentral dämpfenden (Psycho-)Pharmaka, Alkohol und anderen Opioiden zu erwarten. Als **Antidot** bei Intoxikationen steht **Naloxon** (Narcanti) zur Verfügung.

Substitutionsbehandlung

Die Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger zunächst mit Methadon wurde von Dole und Nyswander (1965) erstmals propagiert und hat sich seither weltweit durchgesetzt. Die rechtlichen Grundlagen haben sich laufend verändert.

Klinik

In der Regel werden in der Substitutionsbehandlung Drogen- und Opiatabhängiger mit Methadon Dosen von 50–100 mg (bis 150 mg) eingesetzt. Es wird einschleichend mit Dosen von 15 mg bis maximal 40 mg dosiert, die Erhaltungsdosen werden dann nach mehreren Tagen erreicht; zum Nebenwirkungsprofil, s. oben. Gerade bei längeren Substitutionsbehandlungen berichten die Patienten häufig über eine zu starke Sedierung und eine verstärkte Schweißneigung.

Methadonentzüge verlaufen im Vergleich zu Heroinentzügen **prolongiert**, ein besonderes langsames Absetzen ist indiziert.

Buprenorphin

Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Pharmakologie

Seit kurzem ist als Alternative zur Substitutionsbehandlung das ebenfalls dem Betäubungsmittelgesetz unterlegene Buprenorphin verfügbar, das sowohl **bei Entzugsbehandlungen als auch in der Substitution** eingesetzt werden kann. Es handelt sich um einen gemischten Antagonisten/Agonisten mit langsamer Dissoziation von den Opioidrezeptoren und entsprechend langer Wirkdauer. In der Regel ist eine einmalige tägliche Gabe ausreichend, bei Erhöhung der Dosis sind auch zwei- oder sogar dreitägige Dosierungsintervalle möglich. Buprenorphin wird in der Entzugsbehandlung um ein Vielfaches höher dosiert als in der Schmerzbehandlung. Es hat in Deutschland eine Indikation für den Anwendungsbereich »Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen«, insbesondere für die erste Substitutionstherapie

von opiatabhängigen Patienten mit kürzerer Dauer der Suchterkrankung und weniger verfestigten Suchterkrankungen.«

Dosierung

Zu Beginn der Substitutionsbehandlung kam mit 2–4 mg/d Buprenorphin entsprechend 1–2 Tabletten sublingual begonnen werden. Bei Patienten ohne vorherige Entzugsbehandlung sollte die Sublingualtablette mindestens 4 h nach der letzten Opioideinnahme bzw. bei Auftreten der ersten Entzugserscheinungen eingenommen werden. Die maximale Einzeldosis von Buprenorphin beträgt 24 mg/d, in der Regel sind 8–12 mg/d in der Substitutionsbehandlung ausreichend. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Buprenorphin kann die klinische Wirksamkeit abhängig von der Dosis 48–72 h anhalten. Nach Stabilisierung der benötigten Tagesdosis kann dem substituierten Patienten die doppelte (für Zweitagesintervall) oder dreifache (für Dreitagesintervall) Tagesdosis von Buprenorphin unter Aufsicht verabreicht werden. Dies sollte nur bei besonders complianten Patienten erwogen werden.

Klinik

Die Effizienz von Buprenorphin ist sowohl für die Entzugsbehandlung opioidabhängiger Patienten als auch für die Substitutionstherapie belegt. Vorteile der Substanz sind ihr relativ **gutes Sicherheitsprofil**, das aus dem Ceiling-Effekt resultiert. In Vergleichsuntersuchungen mit Methadon fanden sich für Buprenorphin im Wesentlichen vergleichbare Behandlungswirkungen.

32

Take-home-Verschreibungen von Buprenorphin sind prinzipiell möglich, setzen aber eine die rechtliche Voraussetzung, stabile Einstellung und Compliance sowie weitere Drogenfreiheit des Patienten voraus.

Nebenwirkungen

Im Prinzip sind diese ähnlich wie bei Methadon (s. oben), relativ häufig sind **Schlafstörungen** und **Asthenie.** Gelegentlich finden sich Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG, Bauchschmerzen, Diarrhö, Tränen- und Nasenfluss, Frösteln, Nervosität und Angstgefühle im Zusammenhang mit dem Opiatentzug. Sehr selten treten dagegen Atemdepression, Ohnmacht, Blutdruckabfälle, Lebernekrosen und Halluzinationen auf.

Interaktionen

Wechselwirkungen bestehen insbesondere mit Antidepressiva und selektiven H_1-Rezeptor-Antagonisten, Antipsychotika und Clonidin sowie mit anderen, zentral dämpfenden (Psycho-)Pharmaka, speziell mit Alkohol.

Naltrexon

Zur **Pharmakologie** und **Strukur-Wirkungs-Beziehung** von Naltrexon ▶ 32.1.4.

Durch die **Blockade der Opioidrezeptoren** durch Naltrexon wird die Wirkung von Heroin oder anderen Opioiden an den Opioidrezeptoren antagonisiert. Heroin bleibt somit »wirkungslos«, die gewünschte euphorisierende Wirkung bleibt aus. Das Wirkprinzip von Naltrexon unterscheidet sich somit erheblich von der Therapie mit Methadon oder Buprenorphin. Es handelt sich nicht um eine Substitutionstherapie, sondern um eine **Rückfallprophylaxe.**

Leider wird Naltrexon von Drogenabhängigen selten längerfristig akzeptiert, die **Compliance-Rate** ist sehr gering und nur wenige Prozent der Patienten bleiben längerfristig in Behandlung. Naltrexon sollte vorwiegend in der Postentzugsphase und bei gut motivierten und complianten Patienten eingesetzt werden.

Die Gabe bei drogenabhängigen Patienten ohne Entzugsbehandlung ist **kontraindiziert**, da die Gabe von Naltrexon sofort Entzugserscheinungen auslösen würde.

Besonders zu beachten ist, dass eine relativ vermehrte Toleranz bezüglich der Wirkung von Opioiden nach einer Therapie mit Naltrexon nicht mehr vorliegt. Bei einem erneuten Rückfall mit Heroin ist daher das **Risiko für tödliche Intoxikationen** besonders markant. Eine äußerst sorgfältige Aufklärung des Patienten über dieses Risiko ist daher dringend notwendig.

Andere Opiate

Für die Substitutionsbehandlung haben andere Opiate **keine Zulassung**. Eine deutsche Besonderheit war der Einsatz von **Codein** in der Substitutionsbehandlung, das lange Zeit nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterlag. Sie kann insbesondere wegen der kurzen Halbwertszeit nicht empfohlen werden.

32.4 Cannabis

Für Cannabinoide können keine pharmakologischen Empfehlungen gegeben werden. Für das klinisch schlecht definierte Cannabisentzugssyndrom (Übersicht in Soyka 2003) liegen ebenso wenig gesicherte Erkenntnisse vor wie für die Behandlung der Cannabisabhängigkeit (Rückfallprophylaxe).

32.5 Nikotin

32.5.1 Neurobiologische Grundlagen der Nikotinabhängigkeit

Das Hauptalkaloid des Tabaks ist Nikotin. Nikotin depolarisiert die postsynaptische Membran sowohl der sympathischen als auch der parasympathischen Ganglienzellen und wirkt wie Acetylcholin, was zu einer **ganglionären Erregung** führt. Bei längerer Wirkung tritt dagegen eine

Blockade der ganglionären Erregung ein. Unter dem Einfluss von Nikotin werden u. a. Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet, was zu Vasokonstriktion und Hyperglykämie führt.

Hauptwirkungen im ZNS, die durch die Stimulation von Acetylcholinrezeptoren vermittelt werden, sind
- eine Steigerung der psychomotorischen Aktivität,
- eine Flüssigkeitsretention und
- leichte Sedierung,
- eine Anregung der kognitiven Funktionen (Konzentration, Merkfähigkeit),
- eine Steigerung der Herzfrequenz und des Blutdrucks,
- eine Minderung des Appetits,
- eine Erweiterung der Herzkranzgefäße und schließlich
- eine Abhängigkeit.

32.5.2 Raucherentwöhnung

Buproprion

Die Substanz ist in den USA auch als Antidepressivum eingesetzt worden und ist ein kombinierter **Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer**. Die Serotoninwiederaufnahme wird nicht beeinflusst, ebenso wenig postsynaptische Rezeptoren des cholinergen, adrenergen, dopaminergen und serotonergen Systems.

Pharmakologie

Bei oraler Gabe erfolgt eine rasche Resorption. Buproprion wird in der Leber im Wesentlichen durch CYP-2B6 stark verstoffwechselt, mit ausgeprägtem First-Pass-Effekt. Es existieren drei Metabolite, die klinisch relevante Effekte haben: Der Hauptmetabolit ist **Hidroxybuproprion**, daneben existieren Threo-Hydrobuproprion und Erythro-Hydrobuproprion. Buproprion wird zu 85% über den Urin, der Rest über die Faeces ausgeschieden. Es existiert eine biphasische Elimination (initiale Phase ca. 1,5 h, zweite Phase ca. 20 h). Die Retardpräparation hat eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 20–37 h.

Dosierung

Initial werden 150 mg gegeben, ab dem 7. Tag 300 mg/d in mindestens achtstündigem Abstand (Tageshöchstdosis 300 mg). Bei Leber- und Niereninsuffizienz und älteren Personen werden 150 mg/d empfohlen.

Klinik

Im Rahmen der **Entwöhnungsbehandlung** bei Nikotinabhängigkeit sollte Buproprion in Verbindung mit **unterstützenden motivierenden Maßnahmen** eingesetzt werden. Üblicherweise beginnt die Behandlung noch während des aktiven Nikotinkonsums, nach der zweiten Behandlungswoche sollte das Rauchen beendet werden. Die Kombination mit Nikotinpflastern (s. unten) ist prinzipiell möglich. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 7–9 Wochen.

Es wurde eine Vielzahl von Untersuchungen mit Buproprion durchgeführt, die im Wesentlichen einen moderaten Effekt zeigen (Richmond u. Zwar 2003). Generell sind **Abstinenzraten** bei Nikotinabhängigkeit sehr gering, mit Buproprion sind in den meisten Studien Abstinenzraten von 20–30% erreicht worden. Wegen des beachtenswerten Nebenwirkungsprofils (s. unten) wird empfohlen, die Indikation eher streng zu stellen und Buproprion als Mittel der zweiten Wahl anzusehen. Insgesamt sind die klinischen Einschätzungen von Buproprion recht kontrovers.

Interaktionen

Durch die Hemmung von CYP2D6 sind zahlreiche Interaktion mit Substanzen zu erwarten, z. B. **Cyclophosphamid.** Vermehrte Nebenwirkungen sind oft bei gleichzeitiger Gabe von Dopaminergika (L-Dopa) denkbar. Die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die die Krampfschwelle herabsetzen können (Antipsychotika, Tramadol etc.), kann bei Verordnung von Buproprion das Risiko von Krampfanfällen erhöhen.

Nebenwirkungen

Relativ häufig (über 1%) sind
- Mundtrockenheit,
- Übelkeit,
- Erbrechen,
- Obstipation,
- Unruhe,
- Agitation,
- Schlafstörungen,
- Tremor,
- Kopfschmerzen,
- Hautausschlag,
- Pruritus,
- Urtikaria,
- Geschmacksstörungen.

Gelegentlich treten auf:
- Brustschmerzen,
- Asthenie,
- Appetitlosigkeit,
- Verwirrtheit,
- Tachykardie,
- Blutdruckerhöhung,
- Tinnitus mit Sehstörungen.

Selten, aber beachtenswert ist das **Risiko von epileptischen Anfällen** (ca. 0,1%) bei Dosen von 300 mg/d. Außerdem treten orthostatische Hypotonie, schwere Haut- und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen sowie gelegentlich psychotische Reaktionen auf. Unter Buproprion sind in

Deutschland mehrere Todesfälle bei wohl nicht ausreichend gesicherter Kausalität beschrieben worden. Die Substanz steht im Verdacht schwere depressive Störungen oder Suizidalität auszulösen.

Kontraindikationen

Neben einer Hyperempfindlichkeit gegen Buproprion, sind Kontraindikationen insbesondere akute Alkohol-, Hypnotika-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikationen sowie abrupter Alkohol- und Benzodiazepinentzug, anamnestisch bekannte Krampfanfälle sowie eine bekannte bipolare affektive Störung, Bulimie oder Anorexie sowie ein Tumor des ZNS, schwere Leberzirrhosen, eine Kombination mit MAO-Hemmern sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

Nikotinersatzstoffe

Im Handel befindet sich eine Vielzahl von nikotinhaltigen Ersatzstoffen, die zur Behandlung der Tabakabhängigkeit und des Entzugssymptoms eingesetzt werden. Die zahlreichen Einzelsubstanzen, die z. T. frei verkäuflich sind, sollen nicht im Detail besprochen werden. Verfügbar sind sowohl **Kaugummi**, Pflaster sowie **Nasalsprays**, die v. a. bei Patienten mit starken Entzugssymptomen und starker Abhängigkeit eingesetzt werden, ansonsten sind **Nikotinpflaster** zu bevorzugen.

Dosierung

Der **Kaugummi** sollte bei Rauchern mit einem Konsum bis zu 20 Zigaretten täglich in einer Dosis von 2 mg Kaugummi pro Stunde eingesetzt werden. Bei stärkeren Rauchern können auch 4 mg, maximal 16 mg gegeben werden. Nach 46 Wochen muss eine Dosisreduktion erfolgen. Das **Nikotinpflaster** soll bei Rauchern bis 20 Zigaretten täglich als 20-cm^2-Pflaster pro Tag eingesetzt werden, bei stärkeren Rauchern können auch Pflaster mit größerem Wirkstoffgehalt gegeben werden. Nach 46 Wochen sollte der Übergang auf ein kleineres Pflaster erfolgen. Kaugummi und Pflaster sind abzusetzen, wenn nicht innerhalb von vier Wochen der Nikotinkonsum eingestellt werden kann.

Interaktionen

Durch polyzyklische Kohlenwasserstoffe, die im Rauch enthalten sind, kann es zu einer **Enzyminduktion** (CYP1A2) kommen und damit zu einem verstärkten Metabolismus verschiedener Pharmaka (z. B. Imipramin, Clomipramin, Clozapin). Nach Aufgeben des Rauchens und Umstellung auf das Entwöhnungsmittel ist entsprechend mit einem ansteigenden Plasmaspiegel verschiedener über CYP1A2 verstoffwechselter Substanzen, z. B. Psychopharmaka, und entsprechend vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

Nebenwirkungen

Gegenanzeigen resultieren im Wesentlichen aus der Wirkung von Nikotin. Vorsicht ist v. a. bei Patienten mit instabiler oder sich verschlechternder Angina pectoris, Myokardinfarkt und Arrhythmien sowie Schlaganfällen geboten.

Beim Pflaster können Hautreaktionen auftreten, beim Kaugummi eine Reizung im Rachenraum, ein vermehrter Speichelfluss sowie gastrointestinale Störungen. Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Nervosität, Angst, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation oder Diarrhö; häufig sind auch Tachykardie, Blutdrucksteigerungen und periphere Vasokonstriktion, aber auch Bradykardie und Blutdruckabfall können auftreten.

Vareniclin

Vareniclin, ein partieller Agonist am $\alpha_4\beta_2$-Subtyp des nikotinischen Acetylcholinrezeptors gilt als aktuellste Entwicklung in der Nikotinentwöhnungsbehandlung. Der **$\alpha_4\beta_2$-Rezeptor** im ventralen Tegmentum ist maßgeblich an der Vermittlung verstärkender Effekte des Tabakrauchens beteiligt. Vareniclin blockiert die Fähigkeit von Nikotin, den $\alpha_4\beta_2$-Rezeptor zu aktivieren und somit den neuronalen Mechanismus, welcher der Verstärkung, die nach dem Rauchen verspürt wird, zugrunde liegt. Als partieller Agonist am nikotinischen Acetylcholinrezeptor reduziert Vareniclin somit neben den körperlichen und psychischen Entzugssymptomen in der Tabakentwöhnung vermutlich auch die unmittelbar verstärkenden Wirkungen des Nikotins (Gonzales et al. 2006).

Pharmakologie

Vareniclin bindet mit hoher Selektivität und Effektivität an den neuronalen **$\alpha_4\beta_2$-Rezeptor**. Elektrophysiologische Studien in vitro und neurochemische Studien in vivo haben gezeigt, dass Vareniclin am $\alpha_4\beta_2$-Rezeptor eine rezeptorvermittelte Aktivität stimuliert, die signifikant schwächer ist als die von Nikotin. Die Halbwertszeit von Vareniclin liegt bei 17–20 h; 90% der Substanz werden unverändert renal ausgeschieden. Maximale Plasmakonzentrationen von Vareniclin werden nach 3–4 h erreicht, nach ca. 3 Tagen stellt sich ein Steady State ein. Die Substanz wird nur in geringem Maße metabolisiert, und 92% werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Klinik

Die **Wirksamkeit** von Vareniclin zur Raucherentwöhnung wurde in drei klinischen randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien an insgesamt 2619 chronischen Zigarettenrauchern (≥ 10 Zigaretten pro Tag) nachgewiesen (Gonzales et al. 2006; Jorenby et al. 2006; Tonstad et al. 2006). In einer breit angelegten

Multicenter-Studie mit insgesamt 1027 Teilnehmern erhielten die Raucher über einen Zeitraum von zwölf Wochen entweder Vareniclin in Dosierungen bis zu 1 mg zweimal täglich, 150 mg Bupropion zweimal täglich oder Plazebo. Die pharmakologische Behandlung wurde von wöchentlicher **psychologischer Unterstützung** begleitet.

Zu allen Zeitpunkten war Vareniclin der Wirkung von Plazebo signifikant überlegen, bei Bupropion war dies nur zum ersten Untersuchungszeitpunkt der Fall. So betrug die Abstinenzrate in den letzten vier Behandlungswochen 43,9%, unter Bupropion 29,8% und unter Plazebo 17,6%. Die Rate vorzeitiger Behandlungsabbrecher lag in der Vareniclin-Gruppe bei 10,5%, in der Bupropion-Gruppe bei 12,6% und in der Kontrollgruppe bei 7,3%. Als häufigste Nebenwirkung von Vareniclin wurde Übelkeit von knapp einem Drittel (29,4%) der behandelten Raucher angegeben.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit der *Cochrane-Collaboration* (Cahill et al. 2007) wird der partielle $\alpha_4\beta_2$-Agonist auf der Grundlage von sechs klinischen Studien mit knapp 2500 mit Vareniclin behandelten Patienten zusammenfassend als wirksame und vergleichsweise gut verträgliche therapeutische Unterstützung der Raucherentwöhnung bewertet. Gegenüber Plazebo wird eine dreifach höhere Chance berechnet, mithilfe des Medikaments dauerhaft vom Tabakkonsum loszukommen. Allerdings verweisen die Autoren des Cochrane-Reviews auf die Notwendigkeit einer weiteren klinischen Prüfung der Substanz.

Der Patient sollte ein bestimmtes Datum festlegen, an welchem er mit dem Rauchen aufhört; die Behandlung mit Vareniclin sollte 1–2 Wochen vor diesem Termin beginnen. Die empfohlene Dosierung von Vareniclin beträgt 1 mg zweimal täglich nach einer einwöchigen Titrationsphase. Für Patienten, die nach zwölfwöchiger Behandlung erfolgreich mit dem Rauchen aufgehört haben, wird zur Abstinenzstabilisierung eine Weiterbehandlung über 12 Wochen mit zweimal täglich 1 mg empfohlen.

Interaktionen

Aufgrund der Eigenschaften von Vareniclin und der bisherigen Erfahrungen sind bislang keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Substanzen bekannt.

Nebenwirkungen

Bei Patienten, welche die Dosis von zweimal 1 mg nach einer anfänglichen Titrationsphase erhielten, war **Übelkeit** die häufigste unerwünschte Nebenwirkung (28,6%). Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen betrug 11,4% im Vergleich zu 9,7% unter Plazebo.

Box

Während die Pharmakotherapie in der Entzugsbehandlung alkohol- und drogenabhängiger Patienten seit langem genutzt wird, gewinnen pharmakotherapeutische Behandlungsmaßnahmen mittlerweile auch in der **Entwöhnungsbehandlung** zunehmend an Bedeutung. Im Rahmen der Alkoholentwöhnung ist ein konsistenter Nachweis rückfallprophylaktischer Eigenschaften bislang für zwei Wirkstoffe gelungen: Für den Glutamatantagonisten **Acamprosat** (und den Opioidantagonisten **Naltrexon**. In Deutschland ist derzeit nur Acamprosat für den Indikationsbereich der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten zugelassen, in anderen EU-Ländern und den USA darüber hinaus auch Naltrexon. Die Frage nach der Überlegenheit einer der beiden Substanzen kann nicht generell beantwortet werden. Vielmehr ist von einem differenziellen Wirkprofil beider Substanzen auszugehen: Acamprosat wäre demzufolge das Mittel der Wahl zur Unterstützung der Abstinenz, Naltrexon die bessere therapeutische Option, wenn unkontrolliertem Trinken vorgebeugt werden soll.

32.6 Ausblick

Von der Vielzahl von Substanzen, die in der pharmakologischen Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit eingesetzt wurden, haben sich Medikamente, die schwerpunktmäßig das Serotonin- und das Dopaminsystem beeinflussen, bislang als wenig effizient erwiesen. Einiger Optimismus besteht im Hinblick auf **neuere glutamaterge Substanzen**, die sich z. T. schon in klinischer Prüfung befinden, aber auch auf völlig neue pharmakologische Ansätze, etwa hinsichtlich der **Blockade von Cannabinoidrezeptoren**. Entsprechende Substanzen werden bei Alkoholabhängigkeit bereits klinisch untersucht.

Eine neue interessante Substanz, die in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit eingesetzt werden könnte, ist **Topiramat**, das sich in Dosen von bis zu 300 mg/d in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie als effizient in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit erwiesen hat (Johnson et al. 2003). Topiramat bindet an einer Nichtbenzodiazepin-Bindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors, vermindert die extrazelluläre Reizung von Dopamin im Mittelhirn und antagonisiert offensichtlich auch glutamaterge Neurone. Dieses spielt für die pharmakologische Behandlung eine erhebliche Rolle, trotz des relativen Fehlens klinischer Studien.

Eine andere mögliche Substanz ist **Ondansetron**. Auch hier liegt nur eine randomisierte Studie vor (John-

son et al. 2000). Andere interessante Entwicklungen sind die mögliche Einführung einer **Depotform für Naltrexon** sowie der Einsatz von Cannabinoidrezeptorantagonisten vom Typ des **Rimonabant**, einer völlig neuen Substanzgruppe.

Besonders hoch ist bei Alkoholismus die Komorbidität mit unipolaren Manien (sechsfach erhöhtes Risiko), schizophrenen Erkrankungen (vierfach erhöhtes Risiko) sowie affektiven, speziell depressiven Störungen (etwa zweifach erhöhtes Risiko). Die Pharmakotherapie richtet sich im Wesentlichen nach der Grunderkrankung. Pharmakologische Interaktionen mit Alkohol sind jeweils zu beachten.

Für den Bereich der Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit stellt die **Kombination von Buprenorphin mit Naloxon** eine unter Sicherheitsaspekten interessante Neuentwicklung dar. Die Markteinführung ist für die nahe Zukunft vorgesehen. In einigen europäischen Ländern, z. B. der Schweiz, ist auch die Gabe von **Heroin** an Schwerstabhängige zulässig. Ob nach Abschluss des deutschen Modellvorhabens Heroin zugelassen wird, ist wahrscheinlich weniger eine medizinische als eine politische Frage und daher kaum prognostizierbar.

Literatur

Anton RF, Swift RM (2003) Current pharmacotherapies for alcoholism: U.S. Perspective. Am J Addict 12(Suppl 1): S53–S68

Anton RF, Moak DH, Waid L, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK (1999) Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 156: 1758–1764

Anton, RF, Moak DH, Latham PK, Waid LR, Malcolm RJ, Dias JK, Roberts JS (2001) Posttreatment results of combining naltrexone with cognitive-behavior therapy for the treatment of alcoholism. J Clin Psychopharmacol 21: 72–77

Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et al (2006) Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA 295: 2003–2017

Balldin J, Berglund M, Borg S et al (2003) A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 27: 1142–1149

Baltieri DA, de Andrade AG (2003) Efficacy of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients. Rev Bras Psiquiatr 25: 156–159

Barrias JA, Chabac S, Ferreira L, Fonte A, Potgieter AS (1997) Acamprosate: multicenter Portuguese efficacy and tolerance evaluation study. Psyquiatr Clin 18: 49–160

Berglund M, Andreasson S, Franck J, Fridell M, Hakanson I, Johansson BA (2001) Treatment of alcohol and drug abuse – an evidence-based review. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU); Vol 1: Report No. 156

Besson J, Aeby, F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A (1998) Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. Alcoholism: Clin Exp Res 22(3): 573–579

Bouza C, Magro A, Muñoz A, Amate JM (2004) Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. Addiction 99: 811–828

Cahill K, Stead L, Lancaster T (2007) Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 24(1): CD006103

Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Frankforter TL, Rounsaville BJ (2000) One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. Addiction 95: 1335–1349

Chick J, Gough K, Falkowski W et al (1992) Disulfiram treatment of alcoholism. Br J Psychiatry 161: 84–89

Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B (2000a) United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. Alcohol Alcoholism 35: 176–187

Chick J, Anton R, Checinski K et al (2000b) A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. Alcohol Alcohol 35: 587–593

Chu NS (1979) Carbamazepine: prevention of alcohol withdrawal seizures. Neurology 29: 1397–1401

Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF (1997) The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Arch Gen Psychiatry 54: 1130–1135

de Lima MS, de Oliveira Soares BG, Reisser AA, Farrell M (2002) Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. Addiction 97: 931–949

Dole VP, Nyswander M (1965) A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction – a clinical trial with methadone hydrochloride. JAMA 193: 80–84

Froehlich JC, Zweifel, M, Harts J, Lumeng L, Li, TK (1991) Importance of delta opioid receptors in maintaining high alcohol drinking. Psychopharmacology (Berl) 103: 467–472

Fuller RK, Branchey L Brightwell DR et al (1986) Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. JAMA 256: 1449–1455

Gastpar M, Bonnet U, Boning J et al (2002) Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. J Clin Psychopharmcol 22(6): 592–598

Geerlings PJ, Ansoms C, van den Brink W (1997) Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study in out-patient alcoholics in The Netherlands, Belgium and Luxembourg. Eur Addict Res 3: 129–137

Gianoulakis C, de Waele JP (1994) Genetics of alcoholism: role of the endogenous opioid system. Metab Brain Dis 9: 105–131

Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al and Varenicline Phase 3 Study Group (2006). Varenicline, a 42 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. JAMA 296: 47–55

Gual A, Lehert P (2001) Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. Alcohol Alcoholism 36(5): 413–418

Guardia J, Caso C, Arias F et al (2002) A double-blind, placebo controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. Alcohol Clin Exp Res 26: 1381–1387

Heinala P, Alho H, Kiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD (2001) Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol 21: 287–292

Heinz A, Batra A (2003) Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit. Kohlhammer, Stuttgart

Hersh D, Van Kirk JR, Kranzler HR (1998) Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. Psychopharmacology (Berl) 139(1): 44–52

Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D (1999) Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. CMAJ 9: 649–655

Hopkins JS, Garbutt JC, Poole CL, West SL, Carey TS (2002) Naltrexone and acamprosate: meta-analysis of two medical treatments for alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 26 (Suppl): 751

Johnson BA, Ait-Daoud N (2000) Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. Psychopharmacology 149: 327–344

Johnson BA, Roache JD, Javors MA et al (2000) Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients. JAMA 284: 963–971

Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL et al (2003) Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. Lancet 361: 1677–1685

Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al and Varenicline Phase 3 Study Group (2006) Efficacy of varenicline, an $\alpha_4 b \beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 296: 56–63

Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T et al (2003) Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 60: 92–99

Killeen TK, Brady KT, Gold PB, Simpson KN, Faldowski RA, Tyson C, Anton RF (2004) Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. Alcohol Clin Exp Res 28: 1710–1717

Koob GF, Mason BJ, De Witte P, Littleton J, Siggins GR (2002) Potential neuro-protective effects of acamprosate. Alc Clin Exp Res 26: 586–592

Kosten TR, O'Connor PG (2003) Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med 348: 1786–1795

Kranzler HR, Van Kirk J (2001) Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res 25: 1335–1341

Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Van Kirk J (2000) Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology 22: 493–503

Krishnan-Sarin S, Wand GS, Li XW, Portoghese PS, Froehlich JC (1998) Effect of mu opioid receptor blockade on alcohol intake in rats bred for high alcohol drinking. Pharmacol Biochem Behav 59: 627–635

Krystal JH, Cramer JA, Krol WF et al (2001) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. N Engl J Med 345: 1734–1739

Ladewig D, Knecht T, Leher P, Fendl A (1993) Acamprosate – a stabilizing factor in long-term withdrawal of alcoholic patients. Ther Umsch 50: 182–188

Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE (2002) Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. Med J Aust 176(11): 530–534

Lee A, Tan S, Lim D et al (2001) Naltrexone in the treatment of alcoholism – an effectiveness study in Singapore. Drug Alcohol Rev 20: 193–199

Lhuintre JP, Moore N, Tran G et al (1990) Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. Alcohol Alcohol 25: 613–622

Lhuintre JP, Daoust M, Moore ND et al (1985) Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. Lancet 1: 1014–1016

Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J et al (2003) Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. Alcohol Alcohol 38: 168–175

Majumdar SK (1990) Chlormethiazole: current status in the treatment of the acute ethanol withdrawal syndrome. Drug Alcohol Depend 27: 201–207

Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC (2001) Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. Am J Addict 10(Suppl): 16–23

Mann K, Rommelspacher H (1999) Alkohol. In: Gastpar M, Mann K, Rommelspacher H (Hrsg) Lehrbuch der Suchterkrankungen. Thieme, Stuttgart

Mann K, Lehert P, Morgan MY (2004) Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. CNS Drugs 18: 485–504

Mason BJ (2001) Results of the multicenter study of acamprosate in the treatment of alcoholism. Biol Psychiatry 48: 77

Mason BJ, Salvato FR, Williams LD et al (1999) A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 56: 719–724

Mayo-Smith MF (1997) Pharmacological management of alcohol withdrawal: a metaanalysis and evidence-based practice guideline: American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. JAMA 278: 144–151

Miotto K, McCann M, Basch J, Rawson R, Ling W (2002) Naltrexone and dysphoria: fact or myth? Am J Addict 11: 151–160

Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM et al (2001) Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. Alcohol Clin Exp Res 25: 1634–1647

Morley KC, Teesson M, Reid SC et al (2006) Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Addiction 101: 1451–1462

Morris PL, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E (2001) Naltrexone for alcohol dependence. Addiction 96(11): 1565–1573

Mucha RF, Herz A (1985) Motivational properties of kappa- and mu-opioid receptor agonists studied with place and taste preference conditioning procedure. Psychopharmacology (Berl) 86: 274–280

Mundle G, Banger M, Mugele B, Stetter F, Soyka M, Veltrup C, Schmidt LG (2003) AWMF-Behandlungsleitlinie: Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen. Sucht 49: 147–167

Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E, Investigators K.A.C.T. (2003) Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Alcohol Alcohol 38: 135–141

Niederhofer H, Staffen W (2003) Acamprosate and its efficacy in treating alcohol dependent adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry 12: 144–148

O'Malley SS, Froehlich JC (2003) Advances in the use of naltrexone: an integration of preclinical and clinical findings. Recent Dev Alcohol 16: 217–243

O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G et al (1992) Natrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. Arch Gen Psychiatry 49: 876–887

O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE, Rounsaville B (1996) Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 53: 217–224

O'Malley SS, Rounsaville BJ, Farren C, Namkoong K, Wu R, Robinson J, O'Connor PG (2003) Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. Arch Intern Med 163: 1695–1704

Oslin D, Liberto JG, O'Brien J, Krois S, Norbeck J (1997) Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. Am J Geriatr Psychiatry 5: 324–332

Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P (1995) Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. Alcohol Alcohol 30: 239–247

Pelc I, Le Bon O, Lehert P, Verbanck P (1992) Acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a six month postdetoxification study. In: Soyka M (ed) Acamprosate in relapse prevention of alcoholism. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 133–142

Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Lehert P (1997) Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. Br J Psychiatry 171: 73–77

Peters DH, Faulds D (1994) Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. Drugs 47: 1010–1032

Poldrugo F (1997) Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. Addiction 92: 1537–1546

Richmond R, Zwar N (2003) Review of buproprion for smoking cessation. Drug Alcohol Rev 22: 203–220

Rösner S, Leucht S, Lehert P, Soyka M (2007) Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking. Evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. J Psychopharmacol, in press

Rousseaux JP, Hers D, Ferauge M (1996) Does acamprosate influence alcohol consumption of weaned alcoholics? J Pharm Belg 51: 65–68

Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T (2001) Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. Alcohol Alcohol 36: 419–425

Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgänsberger W (1996) Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo controlled study in alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 53: 673–680

Slattery J, Chick J, Cochrane M et al (2003) Prevention of relapse in alcohol dependence. Health Technology Assessment Report 3. Health Technology Board of Scotland, Glasgow

Soyka M (1995) Die Alkoholkrankheit – Diagnostik und Therapie. Chapman & Hall, Weinheim

Soyka M (2003) Cannabis und mental health. Schmerz 17: 268–273

Soyka M, Chick J (2003) Use of acamprosate and opioid antagonists of alcohol dependence: European perspective. Am J Addict 12(Suppl 1): S 69–80

Soyka M, Roesner S (2006) New pharmalogical approaches for treatment of alcoholism. Expert Opin Pharmacother 7: 2341–2353

Soyka M, Morhart-Klute V, Horak M (2002) A combination of carbamazepine/tiapride in outpatient alcohol detoxification – results from an open clinical study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 252: 197–200

Soyka M, Schmidt P, Franz M et al (2006a) Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256: 395–401

Soyka M, Schmidt F, Schmidt P (2006b) Efficacy and safety of outpatient alcohol detoxification with a combination of tiapride/carbamazepine: additional evidence. Pharmacopsychiatry 39: 30–34

Soyka M, Banzer K, Erbas B, Koller G, Backmund M (2006c) Substitutionsbehandlung Drogenabhängiger – rechtliche Grundlagen und neue Ergebnisse der Therapieforschung. Nervenheilkunde 25: 286–294

Spanagel R, Zieglgänsberger W (1997) Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. Trends Pharmacol Sci 18: 37–65

Spanagel R, Putzke J, Stefferl A, Schobitz B, Zieglgansberger W (1996) Acamprosate and alcohol: II. Effects on alcohol withdrawal in the rat. Eur J Pharmacol 3: 45–50

Spanagel R, Pendyala G, Abarca C et al (2005) The clock gene Per2 influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. Nature Med 11 (2): 23–24

Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW (1992) Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. Alcohol Alcohol 27: 153–158

Tabakoff B, Hoffman PL (1995) The biological aspects of alcoholism: implications for prevention treatment and policy. Hogrefe & Huber, Seattle, WA

Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A (2000) Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. Alcohol Alcohol 35: 202–209

Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR and Varenicline Phase 3 Study Group (2006) Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 296: 64–71

Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT (1995) The glutamatergic basis of human alcoholism. Am J Psychiatry 152: 332–340

Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP (1992) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Pychiatry 49: 876–880

Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP (1995) Effect of naltrexone on alcohol »high« in alcoholics. Am J Psychiatry 152: 613–615

Volpicelli JR, Rhines JS, Rhines KC, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP (1997) Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance. Arch Gen Psychiatry 54: 737–742

Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM et al (1996) Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. Lancet 25: 1438–1442

33 Medikamente zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen

Matthias J. Müller, Otto Benkert und Frank Sommer

33.1 Überblick

Trotz der Häufigkeit der sexuellen Funktionsstörungen mit Beteiligung aller physiologischen Ebenen (▶ Kap. 11) sind seither nur wenige Psychopharmaka für diese Indikationen erprobt und zugelassen (Tab. 33.1).

33.2 Tiermodelle zur Untersuchung von Medikamenten bei sexuellen Funktionsstörungen

Neben Untersuchungen an Zellkulturen und isolierten Geweben – z. B. aortales Gewebe von Ratten zur Untersuchung von Phosphodiesterase-Typ-5(PDE5)-Inhibitoren – werden tierexperimentelle Arbeiten insbesondere an Corpora cavernosa von männlichen Ratten und Kaninchen bei der Entwicklung und Untersuchung von Pharmaka bei sexuellen Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion) durchgeführt. Als Tiermodelle für komplexeres sexuelles Verhalten werden sexualhormonabhängige typische Verhaltensmuster von Ratten (und anderen Säugetieren) herangezogen.

Bei **weiblichen** Tieren ist die **Lordosierung** das wichtigste sexuelle Appetenzverhalten, das nach Ovarektomie sistiert. Weitere Hinweise auf sexuelle Appetenz (Libido) bei weiblichen Tieren sind körperliche Annäherung, Beschnüffeln des Genitales des Männchens, Ohrenbewegungen (*ear wiggling*) und Springen (*hopping*). Das aktive sexuelle Appetenzverhalten der **männlichen Tiere** wird als *mounting* (**Besteigen**) bezeichnet; dabei wird die Kopulationsposition eingenommen, es erfolgt jedoch keine Penisintromission. Weitere wichtige messbare Verhaltensweisen bei sexueller Aktivität der männlichen Tiere sind **Intromissionen** und **Ejakulationen.**

Verschiedene Parameter zur Quantifizierung von sexueller Motivation und Funktionsfähigkeit sind üblich. Im Tiermodell lässt sich Appetenz- und Vermeidungsverhalten, sexuelle Erregung und Ejakulation gut untersuchen, das Erleben bei sexueller Attraktion und Orgasmus verschließt sich jedoch weitgehend dem tierexperimentellen Zugang. Die Parameter des Sexualverhaltens werden in Abhängigkeit vom Alter der Tiere, von möglichen Gendefekten (Knock-out-Mäuse) oder anderen Interventionen (Infektion, Transfektion, Läsion, medikamentöse Behandlung usw.) untersucht.

33

33.3 Medikamente mit zentralnervöser Wirkung auf Neurotransmitter

33.3.1 Dopamin

Dopamin gilt als wichtigster Inhibitor von Prolaktin (PRL), zentralnervöse D_1- und D_2-Rezeptoraktivierung wurde mit einer Verbesserung von Libido und Erektion assoziiert und führt möglicherweise auch zur Verbesserung des Orgasmuserlebens (*reward*); die Befunde sind jedoch nicht eindeutig (Paredes u. Agmo 2004).

Dopaminagonisten

Apomorphin

Struktur-Wirkungs-Beziehung und Wirkmechanismus

Apomorphin ist ein zentral wirksamer, nichtselektiver Dopaminrezeptoragonist mit etwa 10-fach höherer Affinität für D_2-artige Dopaminrezeptoren (v. a. D_4) gegenüber D_1-artigen Rezeptoren. Trotz der strukturchemischen Ähnlichkeit mit Morphin und zentralnervöser Wirkung an opioiden μ-, δ- und κ-Rezeptoren zeigt Apomorphin bei normaler Dosierung keine typischen opiatartigen Wirkungen. Die gastrointestinalen Symptome sind am ehesten durch D_2-Rezeptorstimulation in der Area postrema und peripher vermittelt. Apomorphin induziert bei subkutaner oder intrazerebroventrikulärer Injektion – weniger bei intrathekaler Gabe auf Höhe des Sakralmarks – bei der männlichen **Ratte** ausgeprägte **Erektionen**, die durch durch zentral wirksame D_2-Antagonisten (Haloperidol und Clozapin), nicht jedoch durch den peripheren Dopaminantagonisten Domperidon blockiert werden (Hsieh et al. 2004). Die erektionsfördernde Wirkung von Apomorphin ist Testosteron- und NO-abhängig.

Pharmakokinetik

Bei sublingualer Verabreichung ist die Bioverfügbarkeit etwa 17–18%, t_{max} beträgt 40–60 min, und die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ liegt bei etwa 3 h. Bei der oralen Aufnahme besteht ein nahezu vollständiger First-Pass-Effekt. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 90%, nur ein geringer Anteil der Substanz wird unverändert renal eliminiert.

Indikation, Dosierung und Behandlungshinweise

Apomorphin-Sublingualtabletten sind in der Dosierung von 2 mg und 3 mg erhältlich. Apomorphin ist für die Behandlung der **erektilen Dysfunktion** (ED) zugelassen; die Apomorphin-Präparate wurden jedoch Ende 2004 bzw. Anfang 2005 wegen zu geringer Verkaufszahlen vom Markt genommen. Die Einnahme erfolgt beginnend mit 2 mg bei Bedarf ca. 20 min vor sexueller Aktivität. Eine

Dosissteigerung bis 3 mg ist zur Erreichung der vollen Penetrationsfähigkeit möglich. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die maximale Dosis 2 mg, bei eingeschränkter Leberfunktion muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Eine Wiederholung der Behandlung soll frühestens nach Ablauf von 8 h erfolgen.

Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung ist **Übelkeit** (etwa 10% bei 2–4 mg), die auch eine Höherdosierung auf 6 mg trotz möglicher besserer Effektivität (etwa 60%) limitiert. Des Weiteren treten häufig auf:

Tab. 33.1. Wichtigste Substanzgruppen zur möglichen Behandlung sexueller Funktionsstörungen

	Wirkebene	Wirkmechanismus	Substanzgruppe	Substanzen	Indikation	
▶ 33.3	Neurotransmitter (ZNS)	Dopamin (D)	Dopaminagonisten	Apomorphin Bromocriptin Cabergolin Bupropion	(1),2,(5) (1,3,5) (1,3,5) (1,2,3)	+[a] – – –
			D_2-Antagonisten	Antipsychotika	(6)	–
		NMDA/Glutamat	NMDA-Agonist/Modulator	Amantadin	(1,2,3,5)	–
		Serotonin (5-HT)	5-HT-Antagonist	Cyproheptadin	(5)	–
			5-HT_2-Antagonisten (+ α_1-Antagonist)	Mirtazapin Mianserin Trazodon	(2,5) (2,5) (2,5)	– – –
			5-HT_{1A}-Agonisten	Buspiron	(1,2,3)	–
			5-HT-Agonisten (SSRI)	SSRI Clomipramin	(4)	(+)
		Adrenalin, Noradrenalin (NA)	Agonist	Yohimbin	(1),2,(3)	+
			NA-Wiederaufnahmehemmer	Reboxetin	(1,2,3,5)	–
		Opioide	μ-, κ-, δ-Antagonist	Naltrexon	(1,2,3,6)	–
▶ 33.4	Endokrine Mechanismen	GnRH	LHRH-Analoga	Leuprolin u. a.	(6)	(+)
		HVL-Hormone	αMSH-Agonisten	z. B. PT-141	(1,2)	–
		Androgene Hormone	Androgene	Testosteron DHEA	(1,2,3) (1,2,3)	(+) –
			Antiandrogene	Cyproteronacetat	6	+
		Weibliche Sexualhormone	Östrogene	Östrogene	(1,2,3)	(+)
			Gestagene	Progesteron Medroxy-Progesteron	(1,2,3) (6)	(+) (+)
			Antiöstrogene	Clomifen	(1,2,3)	–
▶ 33.5	Periphere Mechanismen (PDE5)	Phosphodiesterase Typ-5 (PDE5)	PDE5-Inhibitoren	Sildenafil Vardenafil Tadalafil	2 (5) 2 (5) 2 (5)	+ + +
▶ 33.6	Schwellkörperautoinjektionstherapie (SKAT)	Prostaglandine (PG)	PGE1 (lokal)	Alprostadil	2 (5)	+
		PDE α_1-Rezeptoren	PDE-Inhibitor (unspezifisch) α-Blocker	Papaverin Phentolamin	2 (5)	+

Erklärung der Indikationen (Indikationsmöglichkeiten ohne Zulassung in Klammern):
1 Störung der sexuellen Appetenz, Libidostörung, *2* Störung der sexuellen Erregung, erektile Dysfunktion, *3* Orgasmusstörungen, *4* Ejaculatio praecox, *5* medikamentös bedingte sexuelle Funktionsstörungen, *6* Hypersexualität (Libidosteigerung)
Letzte Spalte: Zulassung in Deutschland: – 0 keine Zulassung, (+) keine Zulassung, aber kontrollierte Studien, die eine Wirksamkeit bei bestimmten Gruppen belegen, + Zulassung
[a] wegen zu geringer Verkaufszahlen 2005 vom Markt genommen
GnRH Gonadotropin-Releasing-Hormon, *LHRH* Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon, *HVL* Hypophysenvorderlappen, *MSH* melanozytenstimulierendes Hormon, *DHEA* Dihydroepiandrosteron; weitere Erklärungen s. Text

- orthostatische Dysregulationen (in seltenen Fällen Synkopen),
- Kopfschmerzen,
- Schwindel,
- Benommenheit,
- Schweißneigung
- Hitzewallungen.

Husten, Pharyngitis, Rhinitis, Gähnzwang und Schmerzwahrnehmungen sind eher selten.

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen bestehen für Frauen und für Männer, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist. **Relative** Kontraindikationen sind leichte bis mäßiggradige Hypotonie, unbehandelte Hypertonie, gleichzeitige antihypertensive Therapie mit Nitraten bzw. NO-Donatoren, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, und sie bestehen bei Patienten mit anatomischer Penisdeformation.

Wirksamkeitsnachweise

Die Wirksamkeit von Apomorphin (2–4 mg) bei ED ohne sicher nachweisbare organische Ursache ist gegenüber Plazebo nachgewiesen mit **Responder-Raten** von etwa 50% (bis 25% unter Plazebo). Die Wirkung von sublingual verabreichtem Apomorphin setzt bei zwei Dritteln der Patienten innerhalb von 20 min ein. Bei Patienten mit ED bei spinalen Läsionen, multipler Sklerose oder nach Prostatektomie liegen keine umfangreichen Erfahrungen bzw. negative Ergebnisse (Diabetes mellitus, spinale Traumata) vor.
Im direkten Vergleich von Apomorphin (3 mg) und Sildenafil (50 mg) war Apomorphin (etwa 40% Responder) **gegenüber Sildenafil** (80% Responder) deutlich unterlegen (Pavone et al. 2004).

33

Interaktionen

Es gibt keine Hinweise für die Inhibition relevanter humaner Cytochrom-Isoenzyme. Die Verstärkung des hypotensiven Effekts von Apomorphin durch Alkohol oder bei gleichzeitiger Nitrat- bzw. NO-Donatortherapie ist zu beachten. Ebenso besteht die Gefahr der Interferenz durch gleichzeitige Gabe anderer zentral wirksamer Dopaminantagonisten bzw. -agonisten.

Bupropion

Bupropion (in Deutschland nur zur Raucherentwöhnung zugelassen) ist ein selektiver Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer mit antidepressiver Wirksamkeit ohne serotonerge Wirkungen oder postsynaptische Rezeptoraktivitäten an anderen Systemen. Die prodopaminergen Wirkungen in mesolimbischen Arealen werden mit **libidoverstärkenden Wirkungen** in Zusammenhang gebracht. Unter Bupropionbehandlung depressiver Patienten sind sexuelle Funktionsstörungen weniger häufig (etwa 20%) als unter selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) und Venlafaxin (35–45%) (Clayton et al. 2002). Zur Wirkung von Bupropion bei Frauen mit Libidostörung liegen positive Studienergebnisse vor, die Ergebnisse zur Behandlung SSRI-induzierter sexueller Funktionsstörungen sind inkonsistent.

Amantadin

Amantadin (nichtkompetitiver NMDA-Antagonist mit dopaminagonistischer Wirkung) wurde in Dosierungen von 100–300 mg/d in Einzelfällen erfolgreich bei **SSRI-induzierten sexuellen Funktionsstörungen** eingesetzt, in einer offenen Studie auch bei antipsychotikainduzierter sexueller Dysfunktion. Kontrollierte Studien ergaben keinen Vorteil gegenüber Plazebo bei Frauen mit SSRI-induzierten sexuellen Funktionsstörungen.

Weitere Dopaminagonisten

Dopaminagonisten wie z. B.
- L-Dopa,
- Bromocriptin und
- Cabergolin

führen in klinischen Einzelfällen zu Verbesserungen sexueller Funktionsstörungen, selten auch zu Hypersexualität und psychotischen Symptomen. Therapeutisch können Dopaminagonisten bei **PRL-Erhöhungen** verschiedener Ursachen eingesetzt werden. Zum Einsatz von Dopaminagonisten bei antipsychotikainduzierter PRL-Erhöhung fehlen größere Studien, ein positives Ergebnis liegt für niedrig dosiertes Cabergolin bei durch Risperidon induzierte PRL-Erhöhung und sexuelle Störungen vor. Die substanzspezifischen Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind zu beachten.

Stimulanzien mit dopaminerger Wirkung

Fallberichten zufolge hat sich der Einsatz von Stimulanzien wie
- Methylphenidat,
- Dextroamphetamin und
- Pimolin

sowohl bei bedarfsweiser Anwendung als auch in kontinuierlicher Therapie bei der Behandlung sexueller Funktionsstörungen bewährt.

Dopaminantagonisten

Viele zentral dopaminantagonistisch wirkende Substanzen mit D_2-blockierender Wirkung erhöhen die PRL-Sekretion und können zu **Störungen von Libido, Erektion und Orgasmus** führen. Dieser Effekt wurde bei Hypersexualität und sexueller Deviation klinisch in offenen Studien und in Einzelfällen genutzt. Die meisten Erfahrungen liegen für Benperidol und Haloperidol-Decanoat vor. Bei Hypersexualität im Rahmen demenzieller Erkrankungen liegen positive Erfahrungen mit Risperidon vor sowie ein Fallbericht für Quetiapin.

33.3.2 Noradrenalin und Adrenalin

Zentralwirksame α_2-Antagonisten

Yohimbin

Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Wirkmechanismus

Yohimbin ist ein zentral und peripher wirkender präsynaptischer α_2-Antagonist, der die **Detumeszenz hemmt** und die **Erektion verbessert** bzw. verlängert.

Wirksamkeitsnachweis und Indikationen

Yohimbin war die erste in Deutschland zugelassene Substanz (5 mg) für die orale Pharmakotherapie der »**psychogenen**«, d. h. nicht organisch begründbaren ED. Im Tierversuch zeigten sich positive Effekte auf die Erektion, wobei an Corpus-cavernosus-Präparationen keine signifikante Wirkung erzielt wurde. Weitere positive Effekte wurden bezüglich sexueller Appetenz und Arousal aus klinischen Studien berichtet. Die Substanz zeigt im Humanbereich in kontrollierten Studien jedoch allenfalls mäßige Wirksamkeit bei leichteren Schweregraden mit Response-Raten von etwa 30% (Derouet et al. 2004).

Pharmakokinetik

Das oral verabreichte Yohimbinhydrochlorid ist durchschnittlich zu 33% bioverfügbar, nach 10–45 min werden maximale Plasmakonzentrationen erreicht, die Wirkungsdauer liegt bei etwa 3 h. Die Substanz wird rasch renal eliminiert. Über den Metabolismus ist wenig bekannt.

Applikationsform und Dosierung

Es wird empfohlen, mit dreimaliger Einnahme von 5 mg/d zu beginnen und nach 1–3 Wochen auf 3 × 10 mg/d zu steigern. Alternativ wird die Einnahme bei Bedarf von 10–15 mg etwa eine Stunde vor der gewünschten sexuellen Aktivität als wirkungsvoll beschrieben.

Nebenwirkungen

Wichtigste Nebenwirkungen sind
- erhöhter Blutdruck,
- Angstzustände,
- Nervosität und
- Schlafstörungen sowie
- Harndrang,
- Schwindel und
- Schlaflosigkeit.

Interaktionen

Es gibt keine bekannten pharmakokinetischen Interaktionen. Bei gleichzeitiger Gabe von Antihypertensiva kann es zur Antagonisierung kommen, die Wirkung von Clonidin (zentraler α_2-Agonist) wird aufgehoben.

Kontraindikationen

Als Kontraindikationen gelten
- koronare Herzerkrankung und tachykarde Herzrhythmusstörungen,
- arterielle Hypertonie,
- Ulkuserkrankungen des Magens oder Darms,
- Glaukom
- affektive und Angststörungen.

Phentolamin

Phentolamin ist ein α_1/α_2-Antagonist mit zentralnervöser und peripherer Wirkung (Vasodilatation durch α_1-Blockade). Eine direkte relaxierende Wirkung am Corpus cavernosum ist experimentell nachgewiesen worden. Neben der lokalen Applikationsform werden orale Formulierungen in Studien angewendet, die eine Wirksamkeit bei 30–50% der Männer mit **erektiler Dysfunktion** nahe legen (Zorgniotti 1994).

Positive Effekte von **Phentolamin-Mesilat** fanden sich zur Behandlung von weiblichen Erregungsstörungen bei postmenopausalen Frauen ohne Hormondefizit und ohne Libidostörung (*hypoactive sexual desire disorder*, **HSDD**) (Rubio-Aurioles et al. 2002). Die Substanz wird relativ gut vertragen, gelegentlich kommt es zum Blutdruckabfall, gastrointestinalen Störungen und nasaler Kongestion.

In offenen Studien zeigte der nichtselektive und lang wirksame α_1/α_2-Antagonist **Phenoxybenzamin** eine gewisse Wirksamkeit bei Ejakulationsstörungen, während β-Blocker (Propranolol) gegenüber Plazebo keine Überlegenheit aufwiesen.

Peripher wirksame α_1-Adrenozeptorblocker

Der periphere α_{1A}-Rezeptor scheint v. a. für die Kontraktion der glatten Muskulatur in Prostata und Corpus cavernosum verantwortlich zu sein. **Tamsulosin** als relativ selektiver α_{1A}-Blocker ist weniger selektiven Substanzen (z. B. Prazosin) bezüglich der **proerektogenen Wirkung** im Tierversuch überlegen. Die Wirksamkeit bei Menschen bei ED ist nicht in kontrollierten Studien geprüft, in einer plazebokontrollierten Beobachtungsstudie bei Patienten mit Prostatahyperplasie hat Tamsulosin in niedriger Dosis gegenüber Alfuzosin und Plazebo die sexuelle Zufriedenheit verbessert. Nach aktuellen Studien lassen sich jedoch keine konsistenten Vorteile von Tamsulosin oder anderen α_1-Blockern gegenüber Plazebo bei der Behandlung von Libidostörungen, ED oder schmerzhafter Ejakulation finden (van Dijk et al. 2006). Unter Tamsulosin können wie bei allen α_1-blockierenden Substanzen selten Priapismus und Ejakulationsstörungen (bis zu 10%) auftreten.

Zentral wirksame noradrenerge Substanzen

Reboxetin

Der selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Reboxetin zeigt im Vergleich mit SSRI und Venlafaxin sel-

tener sexuelle Nebenwirkungen (Hajos et al. 2004), in Einzelfällen wurden aber Ejakulationsstörungen (Schmerzhaftigkeit, Spontanejakulationen) berichtet. Diese Störungen besserten sich in mehreren Fällen durch die Gabe des peripheren α_{1A}-Antagonisten Tamsulosin.

33.3.3 Serotonin

Serotoninagonisten

SSRI, SNRI und Clomipramin

Serotonerg wirksame Substanzen – selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) wie Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran oder präferenzielle Serotoninwiederaufnahmehemmer wie Clomipramin – sind durch die 5-HT_2-agonistische Wirkkomponente häufig mit **Libido- und Orgasmusstörungen** (Ejaculatio retarda; Orgasmusstörungen bei Frauen, genitale Sensibilitätsstörungen) assoziiert. Methodenabhängig werden 30–70% Libido- und Orgasmusstörungen unter SSRI und Venlafaxin, in geringerer Häufigkeit auch unter Duloxetin (Delgado et al. 2005), berichtet (▶ Kap. 11), während sich Antidepressiva mit 5HT_{2C}-Blockade oder ohne serotonerge Wirkung durch deutlich weniger Libido- und Orgasmusstörungen auszeichnen. Unter SSRI kann es auch zu PRL-Anstiegen und zur Reduktion der NO-Synthaseaktivität im Corpus cavernosum kommen (v. a. Paroxetin), und damit kann die erektile Funktion beeinträchtigt werden. Die indirekt agonistische 5-HT_2-Rezeptorwirkung von SSRI kann therapeutisch bei **Ejaculatio praecox** genutzt werden. Auch wenn keine Zulassung für diese Indikation besteht, gibt es Empfehlungen, die sich auf über 30 offene und kontrollierte Studien stützen. Dabei waren Clomipramin (10–50 mg) und Sertralin (50–100 mg) sowie Fluoxetin (20–40 mg) gleich wirksam, **Paroxetin** (20–40 mg) war noch etwas wirksamer, die mittlere Verlängerung der intravaginalen Ejakulationslatenz (IELT) beträgt bei dieser Behandlung etwa das 6- bis 7-Fache der Ausgangswerte (Übersicht bei Waldinger 2003, 2004). Die zumindest initial tägliche Einnahme scheint einer Einnahme bei Bedarf überlegen zu sein. Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet der SSRI sind **Paraphilien**, insbesondere bei Impulskontrollverlust und Zwangsphänomenen.

33

Buspiron

Die 5-HT_{1A}-agonistische Wirkung des Anxiolytikums Buspiron ist mit geringem Risiko für sexuelle Nebenwirkungen assoziiert und könnte prinzipiell bei Ejaculatio praecox und anderen sexuellen Funktionsstörungen therapeutisch genutzt werden; die Studienlage ist jedoch nicht konsistent.

Serotoninantagonisten

Cyproheptadin

Cyproheptadin wirkt unspezifisch als 5-HT-Rezeptorantagonist mit **zusätzlicher antihistaminischer Wirkung**. Einzelfälle mit Besserung SSRI-induzierter Ejakulationsverzögerung und Anorgasmie wurden unter einer Dosis von 4–12 mg (bei Bedarf) berichtet. Mit Sedierung und einer Verschlechterung depressiver Symptome muss gerechnet werden.

Trazodon

Der antidepressive Wirkmechanismus von Trazodon (▶ Kap. 27) besteht in einer selektiven 5-HT-Wiederaufnahmehemmung sowie einer Blockade postsynaptischer 5-HT_2-Rezeptoren. Diese Wirkkomponente und ein α-blockierender Effekt erklären die sexuellen Nebenwirkungen von Trazodon. Plazebokontrollierte Studien konnten die Wirksamkeit von Trazodon bei ED nicht bestätigen. Eine günstige Wirkung als Add-on-Therapie bei SSRI-induzierten sexuellen Störungen wurde in Einzelfällen beschrieben.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind v. a. **Müdigkeit** und **Sedierung**. In weniger häufigen Fällen wird auch über
- Mundtrockenheit,
- Kopfschmerzen und
- Schwindel

berichtet. Als sehr seltene, aber ernste Komplikation kann wie unter anderen α_1-Blockern **Priapismus** (Inzidenz 1:10.000 Patienten) auftreten, der eine sofortige urologische, notfalls chirurgische Intervention erfordert. In Einzelfällen wurde bei Frauen unter Behandlung mit α-Blockern (z. B. Trazodon, aber auch bei anderen Wirkmechanismen) ein klitoraler Priapismus mit anhaltender schmerzhafter Schwellung der Klitoris und Vulvaschmerzen beschrieben.

Weitere Antidepressiva mit 5-HT_2-Antagonismus

Mirtazapin ist ein noradrenerg und serotonerg wirksames Antidepressivum mit gleichzeitigem α_2-Antagonismus (präsynaptisch) und 5-HT_2- und 5-HT_3-Rezeptorblockade (postsynaptisch). Für Mirtazapin sind selten sexuelle Dysfunktionen beschrieben worden. Ein ähnliches Wirkprofil weist **Mianserin** auf, Mianserin und Mirtazapin wurden in Einzelfällen und offenen Studien in niedriger Dosis (7,5–15 mg) bei SSRI-induzierten sexuellen Funktionsstörungen bei Männern und Frauen eingesetzt.

5-HT_3-Antagonisten

Zwei kontrollierte Studien konnten keinen Vorteil von **Granisetron** (1–1,5 mg) gegenüber Plazebo bei SSRI-induzierten sexuellen Funktionsstörungen bei Männern und Frauen belegen.

Acetylcholin

Unter anticholinerg wirksamen Medikamenten (z. B. trizyklische Antidepressiva) wird häufig eine Reduktion von Libido, Erregbarkeit und Orgasmuserleben berichtet. Dementsprechend wurde in einigen Fällen eine günstige Wirkung durch die Verabreichung von **Cholinagonisten** wie Neostigmin, Carbachol oder Bethanechol beobachtet; kontrollierte Studien fehlen.

Opioidsystem

In Tierexperimenten finden sich positive Wirkungen von **Naltrexon** auf sexuelle Appetenz und Erektionen. Bei Gesunden und Patienten mit erektilen Dysfunktionen steigerte Naltrexon in Plazebovergleichsstudien die Anzahl morgendlicher Erektionen, Libido und subjektive Orgasmusintensität.

Melatonin

Unter dem antidepressiv wirksamen Melatonin(MT1/MT2)-Rezeptoragonisten und 5-HT_{2C}-Rezeptorantagonisten **Agomelatin** sind sexuelle Funktionsstörungen mit 10–20% (Erregungs- und Orgasmusstörungen) eher selten (Montgomery 2006).

33.4 Endokrine Mechanismen

33.4.1 Hypothalamische und Hypophysenhormone

GnRH-Analoga

Die kontinuierliche Gabe lang wirksamer GnRH-Analoga (LHRH-Agonisten) führt zur reversiblen Reduktion gonadotropher Zellen. LH-, FSH- und Androgenkonzentrationen werden nahezu vollständig supprimiert. Dieser Effekt wird zur Behandlung der **Hypersexualität**, insbesondere bei straffälligen Patienten mit Libidosteigerung und deviantem Verhalten, genutzt. Zum Einsatz kommen LHRH-Analoga, die deutlich höhere biologische Potenz als endogenes LHRH haben (Leuprolin, Nafarelin, Goserelin, Triptorelin) (Briken et al. 2003).

Melanokortinrezeptoragonisten (MC-Agonisten)

Studien mit dem unspezifischen MC-Agonisten **Melanotan II** haben bei erektiler Störung eine deutliche Besserung der Erektionsfähigkeit und gegenüber Plazebo eine signifikante Libidoverbesserung gezeigt. Nebenwirkungen waren in 15% Nausea und starkes Gähnen. Positive Effekte, die sich auf alle Ebenen des sexuellen Reaktionszyklus zu beziehen scheinen, zeigten sich mit dem selektiven MC3/MC4-Agonisten **PT-141** (Bremelanotid) im Tierversuch sowie bei Männern und Frauen in ersten klinischen Studien (Diamond et al. 2006; Hadley u. Dorr 2006).

33.4.2 Androgene

Testosteron und Dehydroepiandrosteron

Positive Wirkungen von Androgenen auf sexuelle Motivation und Funktionsfähigkeit konnten in Tiermodellen partiell bestätigt werden. Bei Probanden ist die Befundlage nicht konsistent, eine einfache lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Testosterongabe und sexuellen Funktionen scheint nicht zu bestehen.

Nach vorliegenden Befunden muss von einer **unteren Schwellenkonzentration** ausgegangen werden, unterhalb der sexuelle Funktionsstörungen auftreten (**Hypogonadismus**). Bei sekundär hypogonadalen Männern (Wang et al. 2004) und bei Frauen mit Androgendefizit unter ausgeglichenen Östrogen- und Gestagenkonzentrationen scheint die vorsichtige Substitution von Testosteron wirksam zu sein. Die Therapie wird in der Regel von Endokrinologen bzw. Andrologen/Gynäkologen durchgeführt. Mögliche Risiken und Nebenwirkungen einer Androgentherapie sind zu beachten.

Antiandrogene

Cyproteronacetat

Indikationen und Behandlungsvoraussetzungen

Das Antiandrogen Cyproteronacetat (CPA) ist in Europa zur Behandlung **schwerer Hypersexualität** und **sexueller Deviationen** bei Männern zugelassen. Behandlungsvoraussetzung ist ein Leidensdruck und der Wunsch des Patienten nach Behandlung sowie begleitende Psychotherapie. Bei Sexualstraftätern kann die Behandlung auch zu einer gerichtlichen Auflage z. B. für weitere Lockerungen gemacht werden.

Wirkungsweise

Die Wirkungen sind sowohl antiandrogen (peripher und zentral) als auch gestagen und antigonadotrop (Cooper 1986) mit einem Abfall von Testosteron und Östrogenen sowie der Hemmung der Spermatogenese (Sterilität), die innerhalb von 3–6 Monaten reversibel ist.

Wirksamkeit

Die klinische Wirkung besteht in einer Reduktion des sexuellen Interesses (Libido), des Antriebs und der Erregung. Des Weiteren werden sexuell deviante Phantasien und Verhaltensweisen reduziert, teilweise auch paraphiles Verhalten. Häufig lässt sich durch CPA die **Triebstärke reduzieren**, aber nicht das abweichende Verhalten selbst behandeln. Abhängig von den Störungen und der Motivation des Patienten werden symptomatische Besserungen bei etwa 35–95% der untersuchten Patienten erreicht (Bandelow et al. 2000).

Dosierung und Vorgehen

Im Allgemeinen beginnt die Behandlung mit 2 × 50 mg/d. Die Wirkung setzt häufig erst nach 2–4 Wochen ein; ggf.

kann nach vier Wochen eine Erhöhung auf 2 × 100 mg erfolgen (Höchstdosis 3 × 100 mg). Langfristig sollte mit der möglichst niedrigen effektiven Dosis therapiert werden. Ein i.m.-Depotpräparat ist verfügbar (300–600 mg alle 10–14 Tage). Die Behandlung muss häufig über Jahre unter regelmäßigen Laborkontrollen erfolgen, bei Absetzen sind Rückfälle beschrieben.

Pharmakokinetik

Es besteht eine hohe Bioverfügbarkeit von 88%, maximale Plasmaspiegel liegen nach etwa 3 h (Depot 3–4 h) vor. CPA wird zu 96% an Protein gebunden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 33–42 h (Depot etwa 4 Tage).

Nebenwirkungen

Wichtigste Nebenwirkungen sind
- Gewichtszunahme,
- Unruhe,
- Verstimmungen,
- Müdigkeit,
- Antriebsstörungen und
- Konzentrationsstörungen.

Der antiandrogene Effekt zeigt sich in der Verminderung der Körperbehaarung und in reduzierter Talgproduktion sowie Gynäkomastie. Des Weiteren kommen Leberfunktionsstörungen vor, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen, Leberhämangiome, Thromboembolien, Blutzuckeranstieg und Blutbildveränderungen. Der Verdacht der Induktion von Leberkarzinomen beim Menschen durch CPA wurde nicht bestätigt.

Kontraindikationen

Als Kontraindikationen gelten
- Leberkrankheiten,
- Malignome (außer Prostatakarzinom),
- schwere depressive Störungen,
- Thrombosen,
- schwerer Diabetes mellitus,
- Sichelzellanämie.

Interaktionen

Alkohol kann die antiandrogene Wirkung reduzieren. Weitere Interaktionen mit anderen Medikamenten sind möglich; der Bedarf an Antidiabetika kann steigen.

33.4.3 Östrogene und Gestagene

Östrogene

Östrogendefizite zeigen sich u. a. in einer **verminderten Lubrikation**. Hinzu kommen bei chronischem Östrogenmangel die bekannten vaskulären und metabolischen Auswirkungen sowie nicht selten Veränderungen von Stimmung, Schlafverhalten und kognitiven Parametern. Dabei sind Selbstwertkrisen und reduzierte sexuelle Aktivität und Erregbarkeit relativ häufig. Ein direkter Zusammenhang mit Östrogenkonzentrationen kann nicht gefunden werden. Eine reduzierte hypothalamisch-hypophysäre Östrogensensitivität in der Menopause könnte ebenfalls zu diesen Veränderungen beitragen. Nachweisbare Östrogendefizite mit parallel entstandenen sexuellen Dysfunktionen können mit Hormonsubtitutionstherapien behandelt werden (Bachmann u. Leiblum 2004). Dabei wird, v. a. bei nachweisbaren Androgendefiziten, einer **Kombination von Östrogenen und Androgenen** der Vorzug gegeben. Allerdings muss nach umfangreichen Studien (*Women's Health Initiative*, WHI) auf das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Mammakarzinom bzw. ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Einnahme von niedrigdosierten Östrogenen in der Menopause deutlich hingewiesen werden. Lokale Applikationen von Östrogenen werden zur Verbesserung der Lubrikation eingesetzt.

Gestagene

Die isolierte Verabreichung von Gestagenen (Progesteron) wird zur Behandlung sexueller Dysfunktionen der Frau nicht angewendet. Die in Kombination mit Östrogenen durchgeführten Studien zur Substitutionstherapie (WHI E + P) mussten wegen erhöhter kardiovaskulärer Risiken abgebrochen werden.

Bei Männern mit Hypersexualität und sexuell deviantem Verhalten wird das indirekt durch Inhibierung der Testosteronfreisetzung antiandrogen wirkende Gestagen **Medroxyprogesteron** eingesetzt (Cooper 1986; Bazire 2003). Nebenwirkungen sind v. a. Sedierung, Gewichtszunahme, Glukoseintoleranz und Thromboseneigung; eine Feminisierung wird nicht berichtet.

Antiöstrogene

Clomifen

Clomifen wirkt als partieller Östrogenagonist; zentralnervös wird durch Blockade der Östrogenrezeptoren die Produktion von LH und FSH angeregt. Bei Anwendung von Clomifen beim Mann mit Androgendefizit kommt es zur Erhöhung der gonadalen Androgenproduktion ohne gegenregulatorische Reduktion von LH/FSH und ohne die Folgen einer häufig zeitweise erhöhten Androgenkonzentration bei Substitutionstherapien. Erste klinische Studien zeigten uneinheitliche Ergebnisse bezüglich sexueller Funktionsstörungen.

33.5 Periphere Mechanismen

33.5.1 Phosphodiesterase-System

PDE5-Inhibitoren

Hauptansatzpunkt der oralen Pharmakotherapie mit PDE5-Hemmern ist die **Regulation der Erektion im Corpus cavernosum** (▶ Kap. 11).

Wirkmechanismus

Derzeit sind elf Isoenzymfamilien des Phosphodiesterasesystems mit unterschiedlicher Gewebsverteilung und unterschiedlicher Substratspezifität für cAMP bzw. cGMP bekannt (Tab. 33.2) (Francis u. Corbin 2004). Im Schwellkörper ist PDE5 das dominierende PDE-Enzym. Je selektiver die Hemmung von PDE5 gegenüber anderen PDE-Familien erfolgt, desto unwahrscheinlicher sind unerwünschte Wirkungen. Die relative Selektivität bezieht sich auf das Verhältnis der IC50 (nM) zwischen PDE5-Inhibition und der Inhibition anderer PDE-Familien.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Strukturen von cGMP, Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil zeigen Gemeinsamkeiten mit dem **cGMP-Molekül** (Abb. 33.1), dessen Abbau durch die PDE5-Inhibitoren gehemmt wird.

Wirksamkeitsnachweis und Indikationen

Sildenafil, **Vardenafil** und **Tadalafil** sind zur Behandlung der **erektilen Dysfunktion** (unabhängig von Ätiologie und Schweregrad) zugelassen, die Wirksamkeit ist gut belegt (Tab. 33.3). Die umfangreichsten Erfahrungen liegen derzeit für Sildenafil vor. Die vorliegenden Daten sprechen jedoch für keine erheblichen Wirksamkeitsunterschiede zwischen Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil. Die Bevorzugung einer Substanz hängt vom individuellen Einsatzwunsch (Wirkdauer) und den Wirkungs- und Verträglichkeitserfahrungen ab. Zur Präferenz von kurz oder lang wirksamen PDE-5-Inhibitoren zeigte sich bei etwa zwei Dritteln von vorher unbehandelten Männern mit ED eine Präferenz für eine kurz wirksame Substanz, während etwa 20% eine alternierende, bedarfsabhängige Behandlung mit kurz und lang wirksamen Substanzen vorzogen. Unterschiede zwischen den Substanzen beziehen sich v. a. auf die Pharmakokinetik (Tab. 33.4) und zu einem geringen Teil auch auf Nebenwirkungen (Tab. 33.5) (Wright 2006).

Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass häufig eine »Verbesserung« der Erektion angegeben wird, die nicht mit zufriedenstellendem Geschlechtsverkehr gleichgesetzt werden kann. Die Wirksamkeit der PDE5-Inhibitoren bei ED scheint bei Patienten mit ausgeprägter organischer Ursache geringer zu sein, am niedrigsten sind die Erfolgsraten nach radikaler Prostatektomie. Die klinisch bedeutsame Wirksamkeit korreliert in der Regel negativ mit dem Schweregrad.

Tab. 33.2. PDE-Familien, Substratspezifität und relative Selektivität von Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil. (Nach Francis u. Corbin 2004)[a]

PDE-Familie	Substratspezifität		Hauptvorkommen	Effekt bei Inhibition	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
	cAMP	cGMP			Selektivität (relativ zu PDE5)		
PDE1	+	+	Gehirn, Herz, Gefäße, Skelettmuskel	u. a. Vasodilatation	80	4500	500
PDE2	+	+	Gehirn, Corpus cavernosum	Unbekannt	> 10 000	> 10000	> 10 000
PDE 3	+	+	Herz, Corpus cavernosum, Leber, Gefäße, Thrombozyten	u.a. positiv inotrop	4600	> 10000	7100
PDE4	+	–	Lunge, Mastzellen, Gefäße, Niere, Schilddrüse, Hoden	u. a. Bronchodilatation	2100	> 10000	> 10 000
PDE5	–	+	Corpus cavernosum, Thrombozyten, glatte Muskulatur	Erektionsförderung	1	1	1
PDE6	–	+	Retina	Farbsehstörungen	10	200	25
PDE7	+	–	Skelettmuskel, T-Zellen, Herz	Unbekannt	6100	> 10000	> 10 000
PDE8	+	–	Hoden, Ovarien, Dünndarm, Kolon	Unbekannt	8500	> 10000	> 10 000
PDE9	+	+	Milz, Dünndarm, Gehirn	Unbekannt	750	> 10000	4150
PDE10	+	+	Putamen, Nucleus caudatus, Hoden, Schilddrüse	Unbekannt	2800	> 10000	> 10 000
PDE11	+	+	Corpora cavernosa, Muskulatur, Herz, Penisgefäße, Hoden, Prostata, Niere	Unbekannt u. a. Myalgien?	780	5	1160

[a] Die relative Selektivität bezieht sich auf das Verhältnis zur IC_{50} (nM) für PDE5

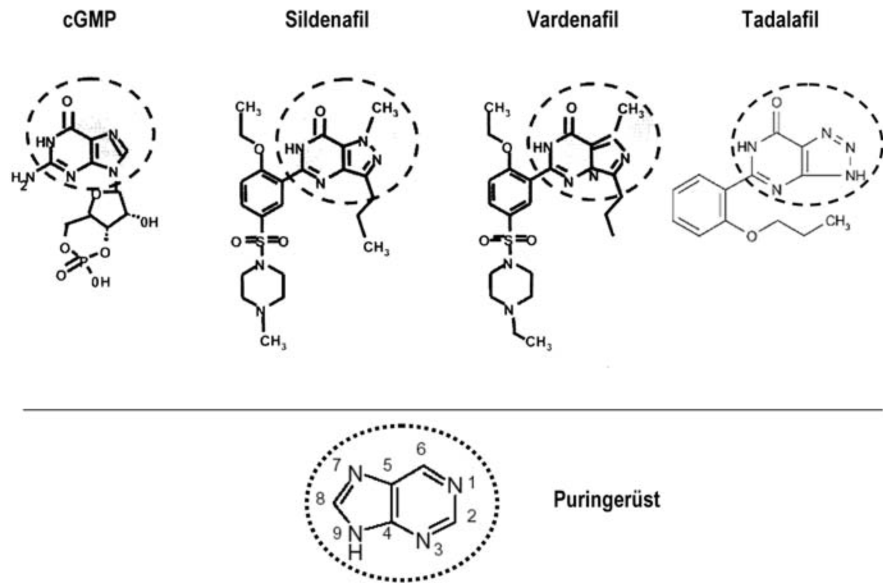


Abb. 33.1. Strukturchemische Ähnlichkeit von Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil mit cGMP. (Mod. nach Francis u. Corbin 2004)

Weitere mögliche Anwendungen von PDE-5-Inhibitoren

Einige Studien zum Einsatz von Sildenafil bei sexuellen Dysfunktionen von Frauen, insbesondere der weiblichen Erregungsstörung (*female sexual arousal disorder*, **FSAD**) liegen vor; die Ergebnisse sind nicht einheitlich. Weitere mögliche Indikationen für selektive PDE5-Inhibitoren sind **Ejaculatio praecox** und **SSRI-induzierte sexuelle Funktionsstörungen**, möglicherweise in Kombination mit anderen Substanzen. Aktuelle Untersuchungen fokussieren auf die mögliche Wirksamkeit von PDE5-Inhibitoren bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH), Raynaud-Syndrom und Sklerodermie. Sildenafil ist zur Behandlung der PAH zugelassen.

Pharmakokinetik

Tab. 33.4 zeigt die pharmakokinetischen Daten im Vergleich.

Nebenwirkungen

Die drei Substanzen weisen Gemeinsamkeiten im Nebenwirkungsprofil auf (Tab. 33.5). Sildenafil und Vardenafil zeigen relevante Aktivität als Inhibitoren der PDE6, Tadalafil als Inhibitor der PDE11. Dadurch lassen sich teilweise Nebenwirkungen erklären:

- für Sildenafil und Vardenafil Störungen des Farbensehens,
- für Tadalafil Rückenschmerzen und Myalgien.

33

Tab. 33.3. Vergleich der Wirksamkeit zwischen Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil (Responder-Raten)[a]

Patienten mit ED	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Literatur (Auswahl)
Unspezifizierte Stichproben	75–80%	75–80%	75–85%	S: Fink et al. (2002) V: Porst et al. (2003) T: Eardley et al. (2004)
Diabetes mellitus	50–60%	75%	60–75%	S: Rendell et al. (1999) V: Goldstein et al. (2003) T: Fonseca et al. (2004)
Nach radikaler Prostatektomie	45–70%	65%	62%	S: Fink et al. (2002) V: Brock et al. (2003) T: Montorsi et al. (2004a)
Arterielle Hypertonie	72%	81%	81%	S: Fink et al. (2002) V: Markou et al. (2004) T: Montorsi et al. (2004b)

[a] Die Angaben beziehen sich auf eine optimale bzw. maximale Dosis; Schweregrade wurden nicht berücksichtigt; als Parameter für die Wirksamkeit wurde die Verbesserung der Erektion nach dem *International Index of Erectile Function* (IIEF) oder die Angabe einer Verbesserung der Erektion nach dem *Global Assessment Questionnaire* (GAQ) verwendet; dies muss nicht eine klinische bedeutsame Response mit sich bringen

Tab. 33.4. Pharmakokinetik von Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil. (Nach Derouet et al. 2004; Benkert u. Hippius 2007)[a]

	Dosis (mg)	Bioverfügbarkeit	Proteinbindung	t_{max} (h)	HWZ (h)	Wirkdauer	Beeinflussung der Resorption	Metabolismus CYP450
Sildenafil	25–100	40%	96%	ca. 1	ca. 4	ca. 4	Fettreiche Mahlzeit (–)	3A4 > 2C9
Vardenafil	10–20	15%	95%	ca. 1	ca. 4–5	ca. 4	Fettreiche Mahlzeit (–)	3A4 > 3A5, 2C9
Tadalafil	10–20	?	94%	ca. 2	ca. 16–18	ca. 24–36	Kein Einfluss bekannt	3A4 > 2C9

[a] Der Wirkungseintritt scheint bei allen drei Substanzen im Bereich von 20–30 min zu liegen
t_{max} maximale Plasmakonzentrationen, *HWZ* Eliminationshalbwertszeit, (–) Behinderung der Resorption durch sehr fettreiche Mahlzeiten (> 50% Fettanteil)

Tab. 33.5. Vergleich der Nebenwirkungshäufigkeiten zwischen Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil[a]

Nebenwirkung Häufigkeit (%)	Sildenafil 25–100 mg	Vardenafil 5–20 mg	Tadalafil 2,5–20 mg
Kopfschmerzen	++	++	++
Gesichtsröte (»Flush«)	++	++	(+)
Dyspepsie	+	(+)	+
Rhinitis (»verstopfte Nase«)	(+)	+	(+)
Schwindel	(+)	+	(+)
Myalgie	(–)	(–)	+
Rückenschmerzen	(–)	(–)	+
Sehveränderungen und -störungen	(+)	(+)	(–)

[a] Die Daten sind aus verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Dosierungen und Patientengruppen zusammengefasst, sodass die Häufigkeiten lediglich als Anhaltspunkte dienen können
(–) < 1%, (+) 1–5%, + 5–10%, ++ 10–15%

Nebenwirkungen der PDE5-Inhibitoren sind in der Regel leicht und vorübergehend. Psychische Nebenwirkungen sind selten und nicht sicher substanzabhängig. Aggressionen und Stimmungsschwankungen wurden nach Einnahme im Einzelfall beschrieben.

Nach Markteinführung der PDE5-Inhibitoren sind im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch gelegentlich oder selten folgende Symptome aufgetreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen,
- Augenschmerzen und Augenrötung, nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Verschluss von Netzhautgefäßen, Gesichtsfelddefekte,
- Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, Hypotonie, Hypertonie, Nasenbluten, Synkopen, zerebrovaskuläre Blutungen, transitorische ischämische Attacken,
- Erbrechen,
- Hautausschlag,
- prolongierte Erektion, Priapismus.

Interaktionen

Beobachtet wird eine mögliche Verstärkung des Effekts von Antihypertensiva, bei Kombination mit α-Rezeptorenblockern ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Priapismus. Es besteht eine mögliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen durch starke CYP3A4-Inhibitoren oder eine Beschleunigung des Abbaus bei gleichzeitiger Einnahme von CYP-Induktoren. Wegen der geringen oralen Bioverfügbarkeit ist diese Interaktion bei Vardenafil am stärksten ausgeprägt.

Kontraindikationen

Als Kontraindikation gilt die gleichzeitige Anwendung von Nitraten oder anderen NO-Donatoren (Potenzierung hypotensiver Effekte). Bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist, v. a. mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ist die Einnahme von PDE5-Inhibitoren kontraindiziert, ebenso bei schwerer Leberinsuffizienz, schwerer Hypotonie und nach kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Sildenafil

Sildenafil (25 mg, 50 mg, 100 mg) war der erste zugelassene selektive PDE5-Inhibitor zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.

Behandlungshinweise

Die Einnahme sollte bei Bedarf ca. 1 h vor sexueller Aktivität erfolgen, höchstens eine Bedarfsanwendung pro Tag.

Dosierung

Nach Beginn mit 50 mg pro Bedarfsanwendung kann ggf. eine Dosisänderung auf 25 mg bis maximal 100 mg erfolgen; die Startdosis beträgt bei älteren Patienten, bei Nieren- oder Leberinsuffizienz bzw. Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren 25 mg, bei Kombination mit Ritonavir höchstens 25 mg in 48 h.

Vardenafil

Vardenafil (5 mg, 10 mg, 20 mg) ist wirksam bei erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie (Porst et al. 2003; Kamel et al. 2007).

Behandlungshinweise

Die Einnahme sollte höchstens einmal pro Tag bei Bedarf ca. 25 min bis 1 h vor sexueller Aktivität erfolgen. Die empfohlene Standarddosis ist 10 mg, abhängig von Wirkung und Nebenwirkungen werden 5 mg bis maximal 20 mg gegeben, inital 5 mg in höherem Lebensalter, bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder Erythromycineinnahme. Es bestehen mögliche Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren.

Tadalafil

Tadalafil (10 mg, 20 mg) hat sich als wirksam und gut akzeptiert bei Männern mit erektiler Dysfunktion erwiesen (Doggrell 2005). Die Bedeutung der zusätzlichen PDE11-Inhibition ist noch nicht geklärt.

Pharmakokinetik

Der Wirkungseintritt erfolgt nach etwa 30 min, die Wirkung hält jedoch etwa 24–36 h an. Es besteht kein Einfluss von Mahlzeiten auf die Resorption.

Behandlungshinweise

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg 0,5–12 h vor erwarteter sexueller Aktivität,·bei fehlender Wirkung kann die Dosis auf maximal 20 mg erhöht werden; die Einnahmehäufigkeit ist maximal einmal täglich. Es gibt keine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Männern oder Diabetes mellitus, bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen werden maximal 10 mg gegeben.

Weitere peripher wirksame Medikamente

L-Arginin

Die Wirksamkeit im Tierexperiment und im Humanbereich ist begrenzt. **Kombinationen mit Yohimbin oder Sildenafil** sind eher Erfolg versprechend. Eine Studie zeigte bei Kombination von L-Arginin und Pycnogenol, einem NO-Synthase-Aktivator, positive Befunde bei erektiler Dysfunktion (Stanislavov u. Nikolova 2003). Im Einzelfall können schwere Nebenwirkungen auftreten, z. B. akute Pankreatitis.

Neuere pharmakologische Ansätze

Neuere pharmakologische Ansätze beziehen sich auf lang wirksame hochselektive PDE-5-Inhibitoren, aber auch auf Angriffspunkte, die eine bessere Verfügbarkeit von NO zum Ziel haben (**NO-Synthaseaktivatoren**). Aktuell werden außerdem **Guanylatzyklase-Aktivatoren** (YC-1 und A-350619), **Rho-Kinase-Inhibitoren** (Y-27632), die auf die Phosphorylierung in der glatten Muskelzelle Einfluss nehmen und **NO-freisetzende PDE-5-Inhibitoren** geprüft (Porst 2004).

33.6 Lokal wirksame Medikamente

Lokal anästhesierende Salben werden zur Behandlung der Ejaculatio praecox eingesetzt, z. B. Prilocain-Lidocain-Cremes, die etwa 20 min vor dem Koitus auf Glans und Penisschaft aufgetragen werden. Vor Einführung von Sildenafil stellten lokale und periphere Verfahren – v. a. die intrakavernöse Injektion von Alprostadil (Prostaglandin E1) als **Schwellkörperautoinjektionstherapie** (SKAT) und von Papaverin (Gefäßrelaxans), auch in Kombination mit **Phentolamin** (nichtselektiver α-Blocker), sowie deren **transurethrale Applikationen** (MUSE, *Medicated Urethral System for Erection*) – zuverlässige Behandlungsstrategien dar.

Wegen **Komplikationen** wie Fibrosen, Hypotonien und Priapismus (5% bei Alprostadil) werden diese Verfahren v. a. bei Therapieversagen bzw. Kontraindikationen der oralen Pharmakotherapie eingesetzt.

Prostaglandin E1

Das Prostaglandin E1 (PGE1) **Alprostadil** hat sich nicht nur bei der Behandlung erektiler Funktionsstörungen (s. oben) als wirksam erwiesen, es liegen auch positive Ergebnisse zur **topischen Anwendung** (Creme) bei **Erregungsstörungen der Frau** (FSAD) vor.

Bei MUSE-Therapie liegen die Erfolgsraten in Langzeitstudien bei lediglich 50% koitusfähigen Erektionen, während bei SKAT Ergebnisse um 80–90% erzielt werden. Zudem sind bei MUSE-Therapie Schmerzen (Penis und Urethra) mit 30–40% höher als bei SKAT (10–30%). Unter der kostenintensiven MUSE-Therapie können bis zu 2% **hypotone Synkopen** auftreten.

Literatur

Bachmann GA, Leiblum SR (2004) The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. Menopause 11: 120–130

Bandelow B, Bleich S, Kropp S (2000) Handbuch der Psychopharmakologie. Hogrefe, Göttingen, S 198–200

Bazire S (2003) Psychotropic drug inventory. The Bath Press, Bath, UK, pp 153–154

Benkert O, Hippius H (Hrsg) (2007) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
Briken P, Hill A, Berner W (2003) Pharmacotherapy of paraphilias with long-acting agonists of luteinizing hormone-releasing hormone: a systematic review. J Clin Psychiatry 64: 890–897
Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, Padma-Nathan H (2003) Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. J Urol 170: 1278–1283
Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al (2002) Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. J Clin Psychiatry 63: 357–366
Cooper AJ (1986) Progestogens in the treatment of male sex offenders: a review. Can J Psychiatry 31: 73–79
Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH et al (2005) Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. J Clin Psychiatry 66: 686–692
Derouet H, Osterhage J, Sittinger H (2004) Erektile Funktionsstörungen. Epidemiologie, Physiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. Nervenarzt 75: 595–607
Diamond LE, Earle DC, Heiman JR, Rosen RC, Perelman MA, Harning R (2006) An effect on the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist. J Sex Med 3: 628–638
Doggrell SA (2005) Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. Expert Opin Pharmacother 6: 75–84
Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ (2002) Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 162: 1349–1360
Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P (2004) Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. Diabetologia 47: 1914–1923
Francis SH, Corbin JD (2004) Sildenafil, pharmacology of a highly selective PDE5-inhibitor. In: Dunzendörfer U (ed) Sildenafil. Birkhäuser, Basel, S 15–34
Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T (2003) Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. Diabetes Care 26: 777–783
Hadley ME, Dorr RT (2006) Melanocortin peptide therapeutics: historical milestones, clinical studies and commercialization. Peptides 27: 921–930
Hajos M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH (2004) The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. CNS Drug Rev 10: 23–44
Hsieh GC, Hollingsworth PR, Martino B et al (2004) Central mechanisms regulating penile erection in conscious rats: the dopaminergic systems related to the proerectile effect of apomorphine. Pharmacol Exp Ther 308: 330–338
Kamel A, Khaouli R, Sabha M, Al Mitwally K, Fouad W, Landen H (2007) The real-life safety and efficacy of vardenafil: an international post-marketing surveillance study of 2824 patients from the middle East. Clin Drug Investig 27: 339–346
Markou S, Perimenis P, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbalias G (2004) Vardenafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports. Int J Impot Res 16: 470–478
Montgomery SA (2006) Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatonergic agonist. Eur Neuropsychopharmacol 16(Suppl 5): S633–S638
Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E et al (2004a) Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. Eur Urol 45: 339–344
Montorsi F, Nathan HP, McCullough A et al (2004b) Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Urology 172: 1036–1041
Paredes RG, Agmo A (2004) Has dopamine a physiological role in the control of sexual behavior? A critical review of the evidence. Prog Neurobiol 73: 179–226
Pavone C, Curto F, Anello G, Serretta V, Almasio PL, Pavone-Macaluso M (2004) Prospective, randomized, crossover comparison of sublingual aopmorphine (3 mg) with oral sildenafil (50 mg) for male erectile dysfunction. J Urol 172: 2347–2349
Porst H (2004) Erectile dysfunction. New drugs with special consideration of the PDE5 inhibitors. Urologe A 43: 820–828
Porst H, Young JM, Schmidt AC, Buvat J and International Vardenafil Study Group (2003) Efficacy and tolerability of vardenafil for treatment of erectile dysfunction in patient subgroups. Urology 62: 519–523
Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD (1999) Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. JAMA 281: 421–426
Rubio-Aurioles E, Lopez M, Lipezker M et al (2002) Phentolamine mesylate in postmenopausal women with female sexual arousal disorder: a psychophysiological study. J Sex Marital Ther 28 (Suppl 1): 205–215
Stanislavov R, Nikolova V (2003) Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine. J Sex Marital Ther 29: 207–213
van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC (2006) Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs 66: 287–301
Waldinger MD (2003) Towards evidence-based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. Int J Impot Res 15: 309–313
Waldinger MD (2004) Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. BJU Int 93: 201–207
Wang C, Cunningham G, Dobs A et al (2004) Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 89: 2085–2098
Wright PJ (2006) Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. Int J Clin Pract 60: 967–975
Zorgniotti AW (1994) Experience with buccal phentolamine mesylate for impotence. Int J Impot Res 6: 37–41

34 Psychostimulanzien

Ion-George Anghelescu und Isabella Heuser

Psychostimulanzien sind definiert als zentralnervös wirksame Medikamente, die hauptsächlich kognitive und affektive Funktionen modulieren. Gemeinsame **Wirkungen** beinhalten
- ein erhöhtes Motivationsniveau,
- Agitation,
- Vigilanzsteigerung,
- Euphorie,
- Hyperaktivität,
- verringertes Schlafbedürfnis und
- reduzierten Appetit.

Traditionell wurden in erster Linie Kokain und Amphetamine als Psychostimulanzien bezeichnet. Allerdings können auch Nikotin und Koffein und sogar einige Antidepressiva in dieser Klasse subsumiert werden. Zu diesen Antidepressiva, die in klinischen Studien z. B. erfolgreich bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingesetzt wurden, zählen trizyklische Antidepressiva wie Imipramin, aber auch Reboxetin und Bupropion. Methylphenidat und auch die vom Markt genommenen Substanzen Dextroamphetamin (pulmonale Hypertension) und Pemolin (Hepatotoxizität) gehören ebenfalls zu den Psychostimulanzien. Ein weiteres Medikament in dieser Gruppe stellt das bislang nur bei Narkolepsie zugelassene Modafinil dar. Atomoxetin ist ein Noradrenalinwiederaufnahmehemmer mit der Zulassung zur Behandlung der ADHS bei Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen (zu Einschränkungen ▶ 34.4).

34.1 Versorgungsaspekte

Es ist allgemein anerkannt, dass die Pharmakotherapie eine zentrale Rolle im Management der meisten Patienten mit **ADHS** spielt. Für Patienten mit milder Symptomatik kann ein initialer Versuch mit einer Verhaltenstherapie als Monotherapie sinnvoll sein, aber neuere Leitlinien sehen die Psychostimulanzien zusammen mit Atomoxetin als Behandlung der ersten Wahl an (Ebert et al. 2003). Antidepressiva stellen Substanzen zweiter Wahl dar.

Am häufigsten wird weltweit **Methylphenidat** eingesetzt, wobei der Anteil von Fehlverordnungen (Unterversorgung der Patienten mit der Diagnose ADHS, Überversorgung von anderen Patienten) relativ hoch ist.

Die weltweit in der ADHS-Behandlung verordneten Anteile betragen
- 46,6% für Methylphenidat,
- 27,8% für Amphetamine und
- 25,5% für andere Medikamente.

34.2 Indikationen

Besonders bei den Psychostimulanzien muss streng zwischen offiziell zugelassener Indikation und klinischer Anwendung außerhalb dieser offiziellen Indikationen (Off-label-Gebrauch) unterschieden und auf die zugelassenen Altersspannen geachtet werden (◘ Übersicht).

34.3 Wirkmechanismen

Die gemeinsame Endstrecke des Wirkmechanismus aller Psychostimulanzien ist eine verstärkte Mobilisierung der sog. **Fight-flight-fright-Reaktion**, die durch die biogenen Amine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin mediiert wird. Das am häufigsten missbrauchte, illegale Psychostimulans ist Ecstasy (Methyldioxymethamphetamin, MDMA), das auch – wahrscheinlich über einen 5-HT_{2A}-Agonismus ähnlich wie LSD – Wahrnehmungsstörungen hervorrufen kann.

Das Zielmolekül des am häufigsten verwendeten legalen Psychostimulans Methylphenidat ist der **Dopamintransporter** (DAT). Dessen Inhibition erhöht intrasynaptische Dopaminkonzentrationen. Das subkortikale dopaminerge System (mesolimbische und nigrostriatale Anteile) ist in die unkonditionierten und konditionierten Antworten auf Belohnung involviert. Aus praktischen Er-

Indikationen für Psychostimulanzien

Offizielle Zulassungen
- ADHS bei Kindern (ab 6 Jahren) und Jugendlichen und – im Fall von Atomoxetin – Erwachsenen (genaue Indikation ▶ 34.4)
- Schlafapnoe-Syndrom

Off-label-Gebrauch
- Für manche Präparate: ADHS bei Erwachsenen
- Narkolepsie
- Restless-legs-Syndrom (RLS) und *periodic limb movements in sleep* (PLMS)
- Primäre Hypersomnie
- Therapieresistente depressive Störungen, auch bei Älteren und internistisch komorbid Erkrankten
- Post-stroke-Depression
- Depressive Residualsymptome mit kognitiven Einbußen und erhöhter Erschöpfbarkeit
- HIV- und Krebspatienten mit schwer wiegender Müdigkeit und Antriebslosigkeit

wägungen bietet sich die Unterscheidung in eine synaptische und eine extrasynaptische dopaminerge Transmission an. Der DAT ist intra- oder perisynaptisch lokalisiert. Auch D_2-, und in geringerem Ausmaß D_1-Rezeptoren finden sich nicht nur post- und prä-, sondern auch perisynaptisch. Daher spielen sowohl tonische (perisynaptische) als auch phasische (synaptische) Strukturen für die Erzeugung von striatal induzierten Verhaltensäquivalenten eine Rolle. Die DAT-Dichte ist kortikal im Vergleich zum striatalen System weitaus geringer, außerdem spielt hier die **tonische Transmission** einschließlich der extrasynaptischen Bindung an D_1-Rezeptoren eine größere Rolle. Diese Überlegungen haben direkte Relevanz für die Neurochemie der ADHS, da die kognitiven Einschränkungen (insbesondere Arbeitsgedächtnis und inhibitorische Kontrolle) sensitiv für D_1-Agonisten sind. Daher scheint die tonische Komponente wichtiger für Verhaltensfunktionen des frontalen Kortex zu sein als die phasische.

Methylphenidat, Amphetamine und Kokain

Methylphenidat und Kokain (dieses jedoch mit einer schnelleren Kinetik) sind in erster Linie **monoaminerge Wiederaufnahmehemmer**. Durch die subchronische Gabe kommt es zu einer tonischen synaptischen Transmittererhöhung. Gleichzeitig werden die monoaminergen Metabolite, die abhängig von der Monoaminoxidase (MAO) (wie z. B. Homovanillinsäure), aber nicht abhängig von der Katechol-*O*-Methyltransferase (COMT) abgebaut werden, in ihrer Konzentration reduziert, da dieser Abbauweg vom DAT abhängt. Durch die Stimulation von präsynaptischen Autorezeptoren kommt es letztlich zu einer ebenfalls verminderten, phasischen Dopaminsekretion.

Die Pharmakologie von Amphetaminen ist weitaus komplexer. Nicht nur die Wiederaufnahme von Dopamin wird gehemmt, sondern auch der vesikuläre Monoamintransporter, was einen Anstieg des zytosolischen, aber nicht des vesikulären Dopamins zur Folge hat. Dies wiederum kann einen inversen Transport über die Membran bewirken. Außerdem gibt es bei Amphetaminen eine direkte MAO-inhibitorische Wirkung und eine indirekte Erhöhung der Dopamin- und Serotoninsekretion im Striatum.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Wirkung der Psychostimulanzien ist die Tatsache, dass Dopamin eine höhere Sensitivität für den Noradrenalintransporter hat, der z. B. im frontalen Kortex eine größere Rolle spielt.

Den Einfluss der Psychostimulanzien Amphetamin, Kokain und Methylphenidat auf die verschiedenen biogenen Amine zeigt ◘ Tab. 34.1, wobei keine hirnregionale Zuordnung getroffen wird.

Im Tierversuch bewirkt Methylphenidat in niedrigen bis mittleren Dosierungen eine lokomotorische Aktivierung, während sehr niedrige Dosen eher Hypoaktivität zur Folge haben, was wahrscheinlich an der Stimulation von Autorezeptoren liegt. Dies mag als Erklärung dafür dienen, dass Methylphenidat auch eine sedierende Wirkung bei Patienten mit Manie haben kann (Bschor et al. 2001). Einen Überblick über akute Effekte der Psychostimulanzien und die hauptsächlich involvierten Hirnareale gibt ◘ Tab. 34.2.

◘ **Tab. 34.1.** Einfluss verschiedener Psychostimulanzien auf biogene Amine

	Amphetamine	Kokain	Methylphenidat
Dopamin	++	++	++
Noradrenalin	++	++	+
Serotonin	+	++	(+)

(+) fraglicher Einfluss

Modafinil

Der Wirkmechanismus von Modafinil ist nach wie vor nicht restlos geklärt. Es wird diskutiert, dass Modafinil über eine Aktivierung α_1-adrenerger Rezeptoren oder hypothalamischer Zellen, die das Peptid Hypocretin enthalten, **vigilanzsteigernd** wirkt, möglicherweise aber auch über eine Modulierung des GABAergen Tonus, was zu einer erhöhten dopaminergen Transmission im Nucleus accumbens führt. Andererseits hat Modafinil keinen verhaltensmodulierenden Einfluss auf DAT-Knock-out-Mäuse (Wisor et al. 2001).

Nikotin

Nikotin ist die wichtigste psychoaktive Substanz im Tabak und verantwortlich für seine stimulierenden Effekte einschließlich Missbrauch und Abhängigkeitspotenzial. Zigarettenrauchen führt sehr schnell (in ca. 3 s) zu Konzentrationsanstiegen von Nikotin im Blut. Die initialen Nikotineffekte werden durch Agonismus an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) vermittelt. Diese Rezeptoren stellen Ionenkanäle dar, die sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert sind. Die selbstverstärkende Wirkung hängt dabei von einem intakten mesolimbischen Dopaminsystem im ventralen Tegmentum ab. nACh-Re-

◘ **Tab. 34.2.** Akute Effekte von Psychostimulanzien

Akute Wirkung	Hauptsächlich involvierte Hirnregion
Psychomotorik	Ventrales Striatum (z. B. Nucleus accumbens)
Stereotypien	Dorsales Striatum (z. B. Nuclei caudati, Putamen)
Verstärkung	Ventrales Striatum
Konditionierte Belohnung	Ventrales Striatum, Amygdala
Stimulusgekoppeltes Lernen	Amygdala

zeptoren werden normalerweise durch die cholinerge Innervation des Nucleus laterodorsalis tegmentalis und des Nucleus pedunculopontinus aktiviert. Nikotin ist nur als **Substitutionsbehandlung in der Raucherentwöhnung** als Medikament in unterschiedlicher Darreichungsform zugelassen. Liganden des $\alpha_4\beta_2$-nAChR (z. B. Vareniclin und Sazetidin) werden zur Raucherentwöhnung eingesetzt (Xiao et al. 2006).

Atomoxetin

Atomoxetin ist ein **selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer**, dem Reboxetin vom Wirkmechanismus her sehr ähnlich.

34.4 Einzelsubstanzen

34.4.1 Methylphenidat

Methylphenidat ist ein Methyl-2-piperidylacetat, das als links- und rechtsdrehendes Razemat vorliegt (D,L-Methylphenidat).

Pharmakokinetik

Pharmakokinetisch weist Methylphenidat eine nahezu vollständige enterale Resorption auf. Dabei ist die Bioverfügbarkeit mit 11–51% wegen des First-Pass-Metabolismus eher gering. Die Plasmaproteinbindung beträgt 10–33%, maximale Wirkung wird nach 2 h erreicht (t_{max}), die Halbwertszeit $t_{1/2}$ beträgt ebenfalls 2 h. Insgesamt findet sich ein rascher Wirkeintritt nach 30–60 min. Die Substanz wird rasch und intensiv zu dem renalen Hauptausscheidungsprodukt Phenyl-2-biperidenessigsäure (60–86%) metabolisiert. Nur geringe Mengen des Hydroxymetaboliten entstehen. Weniger als 1% des oral eingenommenen Methylphenidats wird unverändert ausgeschieden.

34

Retardpräparate

Es gibt mittlerweile **neue Retardpräparate** von Methylphenidat. Diese ermöglichen eine vereinfachte Verabreichung. **Concerta** wird nach dem OROS-Prinzip (*osmotic control release delivery system*) freigesetzt, d. h., es steht eine Initialdosis von etwa 22% Methylphenidat und eine Verzögerungsdosis von etwa 78% zur Verfügung. Die Wirkdauer von Concerta beträgt bis zu 12 h. **Ritalin LA** wird nach dem SODAS-Prinzip (*spheroidal oral drug absorption system*) freigesetzt, d. h., es steht eine Initialdosis von etwa 50% Methylphenidat und eine Verzögerungsdosis von ebenfalls etwa 50% zur Verfügung. Die Wirkdauer von Ritalin LA beträgt bis zu 8 h. Ritalin LA muss zurzeit noch über die Auslandsapotheke bestellt werden. Vergleichsuntersuchungen von beiden Substanzen werden derzeit durchgeführt, können jedoch noch nicht abschließend beurteilt werden.

Mit **Equasym Retard** steht ein weiteres Retardpräparat von Methylphenidat zur Verfügung. Dieses besteht aus einer Initialdosis von etwa 30% Methylphenidat und einer Verzögerungsdosis von etwa 70% (als Pellet in einer Kapsel). Hieraus wird ersichtlich, dass die Hersteller der Retardpräparate versuchen, unterschiedliche prozentuale Anteile der initialen und der verzögerten Methylphenidatdosierung in den entsprechenden Präparaten anzubieten. Für den einzelnen Patienten ergibt sich damit die Möglichkeit, eine individuelle Therapieanpassung vorzunehmen.

Ritalin SR ist ebenfalls ein Retardpräparat von Methylphenidat mit einer verzögerten Freisetzung (*system release*). Ritalin SR enthält keine Initialkomponente von Methylphenidat, sodass die Patienten häufig eine Kombination aus Ritalin SR und dem rasch wirksamen **Ritalin Medicinet** oder Equasym wählen müssen, um ein hinreichend schnelles Ansprechen zu erreichen. Ritalin SR hat eine Wirkdauer von bis zu 8 h.

Indikationen

D-Methylphenidat (Focalin) ist die pharmakologisch wirksame Komponente des bisher herkömmlich verabreichten Razemats. Es wurde in den USA zur Behandlung der ADHS von Kindern und Jugendlichen zugelassen. Im deutschsprachigen Raum liegen mit diesem Enantiomer bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor. Grundsätzlich wird erwartet, dass D-Methylphenidat gegenüber D,L-Methylphenidat möglicherweise weniger Nebenwirkungen und Interaktionen zeigt. D-Methylphenidat ist kein Retardpräparat und hat eine mit D,L-Methylphenidat vergleichbare Wirkdauer. Die offizielle Indikation von Methylphenidat ist die **ADHS bis zum Alter von 18 Jahren**. Die Anwendung sollte nach sorgfältiger Sicherung der Diagnose erfolgen; das Risiko für eine Abhängigkeitsentwicklung scheint nach derzeitigem Kenntnisstand geringer zu sein, als die pharmakologischen Daten vermuten lassen. Methylphenidat ist betäubungsmittelpflichtig; die Zulassung bei Erwachsenen wird noch geprüft. Außerhalb der offiziellen Zulassung wird Methylphenidat jedoch zu über 20% bei Patienten im Alter von 20–49 Jahren verordnet (Okie 2006). Zur Behandlung der **Narkolepsie** gibt es hinreichend positive Daten, allerdings keine Zulassung.

Dosierung

Dosiert wird Methylphenidat einschleichend mit initial 5–10 mg bis zur individuell festgelegten Tageshöchstdosis (bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 60 mg, in Einzelfällen höher). Dosiserhöhungen sollten wöchentlich um nicht mehr als 5–10 mg erfolgen. Dabei sollte die Dosis über den Tag verteilt werden, je nach individuellen Erfordernissen. Die Retardpräparate (s. oben) ermöglichen bei manchen Patienten eine einmalige Tagesgabe.

Nebenwirkungen

Methylphenidat besitzt als dopaminerg wirkendes Psychostimulans grundsätzlich ein **Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial**.

Häufige Nebenwirkungen sind

- Schlaflosigkeit,
- Appetitminderung und
- Hyperhidrose.

Gelegentlich treten Tachykardien, Arrhythmien, Blutdruck- und Herzfrequenzerhöhungen, aber auch -erniedrigungen auf (Nissen 2006). Des Weiteren finden sich Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen und Mundtrockenheit. Außerdem kommen Akkommodationsstörungen, Arthralgien, Haarausfall und dermatologische Unverträglichkeiten vereinzelt bis hin zu exfoliativer Dermatitis oder Erythema multiforme vor. Sehr **selten** sind Transaminaseerhöhungen und Leberfunktionsstörungen bis hin zum hepatischen Koma. Ebenfalls sehr selten sind Blutbildveränderungen, u. a. mit Blutungsneigung. Zentralnervöse Komplikationen mit Tics, Krampfanfällen und Choreoathetosen kommen ebenfalls nur selten vor.

Rebound-Phänomene sind beschrieben worden, meist jedoch mild in der Ausprägung. Nach neueren Erkenntnissen kann in Einzelfällen der Einsatz von Methylphenidat bei Patienten mit komorbiden Suchterkrankungen erwogen werden, wenn die ADHS zur Suchterhaltung eindeutig beiträgt. In diesen Fällen ist eine sorgsame Risiko-Nutzen-Abwägung zu treffen.

Kontraindikationen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, psychotische Störungen und Essstörungen stellen **relative** Kontraindikationen dar. Zu diesen gehören auch das Engwinkelglaukom und die benigne Prostatahyperplasie. Bekannte Krampfanfälle, ein Gilles-de-la-Tourette-Syndrom und eine schwere kardiale Vorschädigung stellen ebenfalls Kontraindikationen dar. Die gleichzeitige oder zeitnahe Einnahme von MAO-Hemmern ist nur in begründeten Einzelfällen möglich. Ein mindestens 14-tägiger Abstand zwischen der Einnahme eines irreversiblen MAO-Hemmers und Methylphenidat ist einzuhalten. Schwangerschaft und Stillzeit gelten als Kontraindikationen.

Interaktionen

Methylphenidat verstärkt die initialen sympathomimetischen Effekte für Guanethidin und Amantadin. Des Weiteren kommt es zu einer Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen von Haloperidol, Desipramin, Imipramin, Phenylbutazon, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Cumarin. Das genaue Isoenzym, das für den Metabolismus zuständig ist, ist noch nicht bekannt. Antazida können die Resorption von Methylphenidat vermindern. Bei Kombination mit vasopressorisch wirksamen Substanzen ist mit einem Blutdruckanstieg zu rechnen. Bei Kombination mit halogenierten Anästhetika besteht das Risiko eines plötzlichen Blutdruckanstiegs. Wenn ein chirurgischer Eingriff geplant ist, sollte Methylphenidat an diesem Tag nicht verabreicht werden.

Polymorphismus des Dopamintransportergens und Methylphenidat

Offenbar ist die Dichte der **Dopamintransporter** im Gehirn von ADHS-Patienten besonders hoch und nimmt nach Behandlung mit Methylphenidat ab. Unter für den **Genort SLC6A3** beschriebenen Polymorphismus wurde ein 40 Basenpaare umfassender VNTR-Polymorphismus (*variable number of tandem repeats*) im Rahmen von Studien zu ADHS gründlich untersucht. Trotz einiger negativer Resultate weisen die Ergebnisse dieser Untersuchungen insgesamt darauf hin, dass das Allel mit zehnfacher Wiederholung der 40-Basenpaar-Sequenz das **Risikoallel** für ADHS darstellt. Zusätzlich gibt es in vitro Hinweise darauf, dass diese genetische Variante für die Expression des Dopamintransportergens und in vivo für die Dopamintransporterdichte eine Rolle spielt.

Trotz dieser Ergebnisse wurden bislang nur wenige Studien zur Korrelation zwischen genetischen Markern am SLC6A3-Genort und dem Ansprechen auf Methylphenidat bei ADHS durchgeführt. In den meisten vorliegenden Berichten konnte ein signifikanter Einfluss des 40-Basenpaar-VNTR auf die Wirksamkeit von Methylphenidat nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind jedoch inkonsistent hinsichtlich des beteiligten Allels bzw. Genotyps und der Richtung des Einflusses (besseres oder schlechteres Ansprechen). Weitere Untersuchungen sind daher erforderlich, um festzustellen, ob sich anhand der genetischen Varianten aufgrund des VNTR im Dopamintransportergen verschiedene Grade des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit von Methylphenidat bei ADHS-Patienten vorhersagen lassen und auf welche Weise diese Informationen in der klinischen Praxis nutzbar gemacht werden können (Roman et al. 2004).

ADHS-Behandlung von Erwachsenen

Da ADHS in der Regel bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird, beruhen die Empfehlungen für die medikamentöse Behandlung von erwachsenen ADHS-Patienten meist auf den Ergebnissen von Studien zur medikamentösen ADHS-Behandlung von Kindern und Jugendlichen. Bei vielen Kindern mit ADHS dauern die Symptome bis in die Adoleszenz und ins Erwachsenenalter hinein an. Die Ergebnisse zeigen, dass Medikamente das funktionelle Ergebnis bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS verbessern. Außerdem gibt es Studien, in denen ähnliche Medikamente zur Behandlung von Erwachsenen mit ADHS eingesetzt wurden und zu positiven Ergebnissen führten. Die methodisch sauberste Arbeit liegt jetzt von Spencer et al. (2005) vor.

Box

Methylphenidat ist auch bei Erwachsenen mit ADHS wirksam, hat aber die Zulassung nur bis zu einem Patientenalter von 18 Jahren. Die neuen Retardpräparate erleichtern den Einnahmemodus. Hinsichtlich der Verordnungsfrequenz von Methylphenidat ist weiterhin auf eine mögliche Missbrauchs- und Abhängigkeitsproblematik zu achten, auch wenn neuere klinische Untersuchungen diesen Bereich weniger problematisch einstufen als ältere Erkenntnisse.

34.4.2 Atomoxetin

Atomoxetin ist ein **selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer** und gehört nicht zur traditionellen Substanzgruppe der Psychostimulanzien. Seine Wirksamkeit bei Erwachsenen mit ADHS ist größer als die von Plazebo, was zur Zulassung in 10-, 18-, 25-, 40- und 60-mg-Kapseln geführt hat. In zwei groß angelegten, gut kontrollierten, zehnwöchigen Studien bei Erwachsenen mit ADHS besserten sich, wie die Beurteilung durch Prüfärzte und Patienten ergab, die ADHS-Symptome nach oraler Gabe von Atomoxetin (60, 90 bzw. 120 mg/d) stärker als nach Plazebo.

Folgende **unerwünschte Ereignisse** wurden unter Atomoxetin signifikant häufiger registriert als unter Plazebo:
- verminderter Appetit,
- Mundtrockenheit,
- Schlaflosigkeit,
- Übelkeit,
- Obstipation,
- Schwindel,
- Schwitzen,
- Dysurie,
- sexuelle Dysfunktion und
- Palpitationen.

Ein geringer Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck hat meist keine Konsequenzen und geht nach dem Absetzen der Medikation allmählich zurück. Atomoxetin war nicht mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls in diesen Studien assoziiert.

Die Substanz kann ein- bis zweimal täglich, im Allgemeinen in einer Dosis von 40–100 mg/d, mit und ohne vorherige Nahrungsaufnahme verabreicht werden (Michelson et al. 2002).

Atomoxetin ist nicht mit Abusus oder Abhängigkeit assoziiert und fällt nicht unter das Betäubungsmittelgesetz. Das bedeutet auch, dass die Verschreibung im Laufe einer Langzeitbehandlung leichter wiederholt werden kann.

Es gibt vier Fallberichte zur **Kombinationsbehandlung** der ADHS mit Atomoxetin. In diesen vier Fällen wird illustriert, wie sich durch Kombination von Atomoxetin und anderen Stimulanzien die Dauer der Symptomlinderung ohne unzumutbare Nebenwirkungen im Vergleich zur Monotherapie verlängern bzw. ein breiteres Spektrum beeinträchtigender Symptome bessern lässt (Brown 2004). Diese medikamentöse Kombinationsbehandlung ist bei manchen Patienten wirksam, die auf eine Monotherapie nicht ausreichend ansprechen. Da jedoch praktisch keine Untersuchung zur Sicherheit und Wirksamkeit derartiger Strategien vorliegen, ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten notwendig (Brown 2004).

Box

Mit Atomoxetin steht neben Methylphenidat eine weitere medikamentöse Behandlungsoption erster Wahl zur Verfügung. Es hat im Vergleich zu Methylphenidat den Vorteil der freien Verordnungsfähigkeit und die Zulassung auch im Erwachsenenalter mit den o. g. Einschränkungen. Ob die Wirksamkeit von Methylphenidat bezogen auf die NNT (*number needed to treat*) vergleichbar ist, kann gegenwärtig noch nicht abschließend beurteilt werden.

34.4.3 Modafinil

Die strukturchemische Bezeichnung von Modafinil ist 2-Diphenylmethylsulfinylacetamid. Der Wirkmechanismus ist nicht völlig aufgeklärt. Obwohl Modafinil kein direkter oder indirekter α_1-adrenerger Agonist ist, legen Experimente nahe, dass die Förderung der Wachheit durch Modafinil eines intakten noradrenergen Transmittersystems bedarf (Lin et al. 1992). Dazu scheint Modafinil das serotonerge Transmittersystem zu beeinflussen. Zusätzlich reduziert die Einnahme von Modafinil die Aktivität von GABAergen Neuronen im ventrolateralen, präoptischen Bereich des Hypothalamus. Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass diese Wirkung auf eine Blockade der Noradrenalinwiederaufnahme zurückzuführen ist. Diskutiert werden auch die Aktivierung von orexinergen Neuronen der Perifokalregion sowie eine leichte Inhibierung von Dopamintransportern.

Pharmakokinetik

Beim Menschen steigert Modafinil dosisabhängig die Wachheit während des Tages. Vonseiten der Pharmakokinetik wird Modafinil gut, jedoch nur langsam resorbiert. Es erfolgt eine Metabolisierung in der Leber; die Hauptmetabolite Modafinilsäure und Modafinilsulfon sind pharmakologisch inaktiv. Modafinil und seine Metabolite werden vorwiegend über die Niere ausgeschieden.

Die maximale Serumkonzentration liegt nach etwa 2–3 h vor; die Serumhalbwertszeit beträgt 10–12 h. Modafinil wird nur zu 62% an Plasmaproteine gebunden und hat in therapeutischer Dosierung eine gering enzyminduzierende Wirkung auf CYP3A4, ein Isoenzym von Cytochrom P450. Ein hemmender Effekt wird wahrscheinlich auf CYP2C19 ausgeübt.

Indikationen

Die offizielle Indikation von Modafinil ist die **Narkolepsie** mit und ohne Kataplexien, des Weiteren das mittelschwere bis schwere obstruktive **Schlafapnoe-Syndrom** mit exzessiver Tagesschläfrigkeit trotz adäquater CPAP(*continuous positive air-wave pressure*)-Therapie. Außerdem finden sich Hinweise für die Wirkung bei primärer Hypersomnie und bei ADHS, aber auch zur Augmentation der antidepressiven Therapie, zur Behandlung der Fatique bei übermäßiger Ermüdbarkeit im Rahmen einer multiplen Sklerose sowie bei Patienten mit zerebraler Schädigung wie z. B. Schädel-Hirn-Trauma oder Schlaganfall. Modafinil ist betäubungsmittelpflichtig; daher sollte eine Einstellung nur in spezialisierten Facheinrichtungen erfolgen.

Die **Responder-Rate** für die Tagesmüdigkeit lag in den bisherigen Untersuchungen bei etwa 70% (DeBattista et al. 2003; Zifko et al. 2002), eine positive Wirkung auf kataplektische Anfälle konnte allerdings nur bei etwa 5% der Patienten festgestellt werden. Das häufig gegen kataplektische Anfälle eingesetzte Clomipramin oder Venlafaxin kann ggf. bei gleichzeitiger Gabe von Modafinil reduziert werden.

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist eine Überwachung des Blutdrucks und der Herzfrequenz erforderlich. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollten regelmäßige EKG-Untersuchungen durchgeführt werden.

Kontraindikationen

Als Kontraindikation ergibt sich die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die **Prazosin** (einen α_1-Rezeptorantagonisten) enthalten. Eine Abhängigkeitsentwicklung in der Vorgeschichte, z. B. von Alkohol, Medikamenten oder Drogen, stellt zwar eine **absolute** Kontraindikation dar, wobei die bisherigen klinischen Erfahrungen von über bis zu zehn Jahren mit Modafinil jedoch keine Anhaltspunkte für psychische oder physische Abhängigkeitssyndrome bieten. Bei Gesunden gibt es allerdings erste Berichte über den missbräuchlichen Einsatz von Modafinil als Partydroge (Myrick et al. 2004).

Relative Kontraindikationen sind schwere Angstzustände, Patienten mit Psychosen in der Vorgeschichte und schwere Leber- oder Nierenerkrankungen. Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Hypertonie stellen ebenfalls relative Kontraindikationen dar. Schwangerschaft und Stillzeit gelten als **absolute** Kontraindikation. Die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen kann unter Modafinil beeinträchtigt sein.

Dosierung

Die **Tagesdosen** liegen bei 200–400 mg (morgens und mittags oder als Einzeldosis am Morgen), sowohl bei der Narkolepsie als auch beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. Die abendliche Einnahme kann zu Schlafstörungen führen. Bei schwerer Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion sollte die Tagesdosis halbiert werden. Zur Augmentation von antidepressiven Behandlungsstrategien können auch Dosierungen von 100–200 mg täglich ausreichend sein (Fava et al. 2005).

Die Narkolepsie erfordert eine langjährige Therapie. Für Modafinil sollte die Notwendigkeit der Therapie in regelmäßigen Abständen, z. B. im Einjahresrhythmus, kontrolliert werden. Beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom muss die Kontrolle der Behandlung stets parallel zur CPAP-Therapie erfolgen.

Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen von Modafinil sind **Kopfschmerzen** und **Nervosität** sehr häufig, gelegentlich kommen innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Zuckungen (insbesondere der Gesichtsmuskulatur), gesteigerte Bewegungsaktivität, erhöhte Krampfbereitschaft, Angst, Niedergeschlagenheit, Euphorie, Amnesie, Erhöhung von Leberenzymen, Erhöhung des Blutdrucks und Appetitlosigkeit vor. Bei depressiven Patienten kann es zur Entwicklung einer Manie kommen (Wolf et al. 2006).

Interaktionen

Zu Wechselwirkungen von Modafinil mit anderen Medikamenten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Modafinil hat enzyminduzierende Eigenschaften, weshalb es bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln vorsichtig eingesetzt werden sollte, was insbesondere für die gleichzeitige Gabe von **trizyklischen Antidepressiva** und **oralen Kontrazeptiva** gilt. Bei Kombination mit Clomipramin wurde ein Anstieg der Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethylclomipramin beobachtet, wahrscheinlich durch Hemmung von CYP2C19. Bei Anwendung von Östrogen-Gestagen-Präparaten zur hormonellen Kontrazeption kann deren empfängnisverhütende Wirkung während der Behandlung mit Modafinil sowie noch für die Dauer eines Zyklus nach Behandlungsende herabgesetzt sein. Dies gilt insbesondere für die Mini- oder Mikropille. Während der Behandlung mit Modafinil sollten daher zur Empfängnisverhütung normaldosierte orale Kontrazeptiva (Gehalt an Ethinylestradiol mindestens 0,05 mg) oder andere Methoden angewandt werden.

Box

Modafinil ist ein Psychoanaleptikum zur Behandlung der Narkolepsie. Bisher gibt es nur begrenzte klinische Erfahrungen zur längerfristigen Behandlung. Ein neues Indikationsfeld stellt das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom dar. Modafinil unterliegt der Betäubungsmittelpflicht, was eine hohe Anwendungssicherheit gewährleistet. Bei therapieresistenten depressiven Störungen kann Modafinil insbesondere gegen ein postremissives Erschöpfungssyndrom eingesetzt werden.

34.5 Fazit zur ADHS-Behandlung

Nach bisher gültiger klinischer Erfahrung sollte ein erfolgreicher pharmakologischer Behandlungsversuch der ADHS über einen Zeitraum von 6–18 Monaten durchgeführt werden, bevor ein Reduktions- bzw. Absetzversuch initiiert wird. Dies gilt für alle bei ADHS eingesetzten Substanzen. In den letzten Jahren wurden in der medikamentösen Therapie **auch bei Erwachsenen** positive Erfahrungen mit Psychostimulanzien gemacht. Hier ergaben sich Ansprechraten bis zu 70% (Spencer et al. 2004).

Die **Wirksamkeit** erstreckt sich sowohl auf die Kernsymptome

- Hyperaktivität,
- Impulsivität und
- Aufmerksamkeitsdefizit

als auch auf komplexe Begleitsymptome wie

- soziale Defizienzen,
- schulische Probleme und
- Kommunikationsstörungen.

Bedingt durch eine breite öffentliche Diskussion besteht zurzeit eine Unsicherheit darüber, in welchem Ausmaß die Behandlung mit Psychostimulanzien einen **Risikofaktor für einen späteren Substanzmissbrauch** darstellt. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Therapie mit Stimulanzien sogar zu einem erniedrigten Risiko für einen späteren Substanzmissbrauch führen kann. Dieser mögliche protektive Faktor einer pharmakologischen ADHS-Behandlung hinsichtlich der Entwicklung einer späteren Abhängigkeit kann aber noch nicht abschließend beurteilt werden. Daher ist der Einsatz von Psychostimulanzien grundsätzlich aufgrund seiner hohen Ansprechrate bei ADHS zu empfehlen, er muss jedoch engmaschig kontrolliert werden. Die verpflichtende Aufbewahrung der Betäubungsmittelrezepte für den einzelnen Patienten bietet eine gute Kontrollmöglichkeit. Liegt bereits eine komorbide Suchterkrankung vor, wird zurzeit eher auf Alternativpräparate zu Methylphenidat (z. B. Atomoxetin) verwiesen.

Literatur

Brown TE (2004) Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. J Child Adolesc Psychopharmacol 14: 129–136

Bschor T, Müller-Oehrlinghausen B, Ulrich G (2001) Decreased level of EEG-vigilance in acute mania as a possible predictor for a rapid effect of methylphenidate: a case study. Clin Electroencephalogr 32: 36–39

DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR (2003) Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 64: 1057–1064

Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C (2003) ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. Nervenarzt 10: 939–946

Fava M, Thase ME, DeBattista C (2005) A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. J Clin Psychiatry 66: 85–93

Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvet M (1992) Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. Brain Res 591: 319–326

Michelson D, Allen AJ, Busner J et al (2002) Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 159: 1896–1901

Myrick H, Malcolm R, Taylor B, LaRowe S (2004) Modafinil: preclinical, clinical, and post-marketing surveillance – a review of abuse liability issues. Ann Clin Psychiatry 16: 101–109

Nissen SE (2006) ADHD drugs and cardiovascular risk. N Engl J Med 14: 1445–1448

Okie S (2006) ADHD in adults. N Engl J Med 25: 2637–2641

Roman T, Rohde LA, Hutz MH (2004) Polymorphisms of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. Am J Pharmacogenomics 4: 83–92

Spencer T, Biederman J, Wilens T (2004) Stimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am 27: 361–72

Spencer T, Biederman J, Wilens T et al (2005) A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 57: 456–463

Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM (2001) Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. J Neurosci 21: 1787–1794

Wolf J, Fiedler U, Anghelescu I, Schwertfeger N (2006) Manic switch in a patient with treatment resistant bipolar depression treated with modafinil. J Clin Psychiatry 67(11): 1817

Xiao Y, Fan H, Musachio JL, Wei ZL, Chellappan SK, Kozikowski AP, Kellar KJ (2006) Sazetidine-A, a novel ligand that desensitizes alpha4 beta2 nicotinic acetylcholine receptors without activating them. Mol Pharmacol 70(4): 1454–1460

Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM (2002) Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. J Neurol 249: 983–987

35 Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen

Thomas Vogt

35.1 Substanzinduzierte Bewegungsstörungen

Das Risiko, unter einer Therapie mit konventionellen Antipsychotika medikamenteninduzierte extrapyramidale Bewegungsstörungen (EPS) zu entwickeln, liegt bei ca. 5% pro Jahr (Kane et al. 1982). Nach einer zehnjährigen Behandlung zeigen etwa 60% der Patienten entsprechende Symptome, davon ca. 31% eine Akathisie, 23% ein Parkinson-Syndrom und 32% tardive Dyskinesien (Janno et al. 2004). Das Risiko ist bei älteren Patienten, bei solchen mit zerebraler Vorschädigung und bei Frauen erhöht. Neben der Gesamttherapiedauer ist auch die Anzahl der medikamentenfreien Intervalle – d. h. ein häufiger Wechsel zwischen Absetzen und Ansetzen der Medikamente – dyskinesiogen. Bestimmte Polymorphismen der D_2-Rezeptorfamilie sowie der CYP2D6 stellen eine genetische Disposition dar.

35.1.1 Frühdyskinesien

Frühdyskinesien treten nach kurzer Behandlungsdauer (Stunden bis wenige Tage) mit **Dopaminantagonisten** auf und sind nach Absetzen der Medikation reversibel. Sie treten klinisch als fokale Dystonien (Lidkrampf, oromandibuläre bzw. pharyngeale Dystonien), okulogyre Krise oder akute zervikale Dystonie auf, seltener sind segmentale rumpfbetonte Dystonien wie das Pisa-Syndrom oder generalsierte opisthotone Reaktionen (▶ Kap. 29).

Tierexperimentell zeigt sich nach Gabe von **Haloperidol** ein Abfall der Thyrosinhydroxylaseaktivität sowie von Dynorphin und Substanz P als exzitatorische intrastriatale Neurotransmitter, was sich innerhalb von drei Wochen nach Absetzen von Haloperidol wieder normalisiert (Marchese et al. 2002). Diese Veränderungen traten nach Gabe von **atypischen Antipsychotika** (Risperidon, Amisulprid und Clozapin) nicht auf. Es wird spekuliert, dass es vom Ausmaß der kompensatorischen Steigerung der striatalen Acetylcholinausschüttung abhänge, ob sich nach Dopaminrezeptorblockade ein Parkinsonoid oder Frühdyskinesien zeigen.

Therapie

Es erfolgt eine langsame i.v.-Verabreichung von Anticholinergika (**Biperiden** 5 mg oder **Benzatropin** 2 mg). Sistieren die Überbewegungen nach 10–15 min nicht, kann die Injektion wiederholt werden. Eine orale anticholinerge Medikation sollte für 2–3 weitere Tage beibehalten werden, da es gelegentlich zum Wiederauftreten der Dyskinesien kommen kann. Bei Kontraindikationen gegen Anticholinergika wie z. B. akute oder vorangegangene Verwirrtheitszustände, werden alternativ Benzodiazepine (**Clonazepam** 1 mg, **Diazepam** 5–10 mg) gegeben.

35.1.2 Akathisie

Akathisien können sich außer durch eine Behandlung mit **Antipsychotika** auch nach Gabe von **Flunarizin**, **Metoclopramid** und **Interferon-α** manifestieren. Die akute, innerhalb von Tagen bis vier Wochen nach Therapiebeginn auftretende Akathisie ist hierbei von tardiven Akathisien und Pseudoakathisien abzugrenzen.

Neben der Unfähigkeit zu sitzen oder ruhig zu stehen klagen die Patienten über innere Unruhe und subjektive sensorische Symptome. Pathophysiologisch wird derzeit die Hypothese einer **Hemmung mesokortikaler dopaminerger Projektionen durch Blockade frontolimbischer Dopaminrezeptoren** favorisiert. Vermutlich spielen aber auch 5-HT- und Opiatrezeptoren eine Rolle (Gillmann et al. 1984).

Therapie

Falls möglich, sollte die Antipsychotikadosis reduziert werden oder auf atypische Vertreter umgestellt werden. Als symptomatische Therapieansätze sind β-Blocker, Anticholinergika oder Benzodiazepine etabliert, ohne Vorliegen einer ausreichenden Evidenz (Lima et al. 2002a,b). Unter den β-Blockern erscheint das lipophile **Propranolol** in Dosierungen zwischen 30–80 mg/d am ehesten wirksam (Adler et al. 1991), wobei eine Wirklatenz von 3–5 Tagen zu berücksichtigen ist.

Einzelfallberichte bzw. offene Studien beschreiben eine Wirkung von **Gabapentin** (Pfeffer et al. 2005), **Carbamazepin** in Kombination mit **Perospiron** (Masui et al. 2005), **Tetrabenazinin** einer Dosis von 75 mg/d (Paleacu et al. 2004), hochdosiertes **Vitamin B_6** (Lerner et al. 2004) und **Mianserin** (Stryjer et al. 2004).

35.1.3 Medikamentöses Parkinson-Syndrom

Ein Parkinson-Syndrom nach D_2-Rezeptorblockade oder Entleerung der präsynatischen Dopaminspeicher unterscheidet sich klinisch nicht eindeutig von einem idiopathischen Morbus Parkinson, wenn auch anstelle des typischen distal betonten Ruhetremors eher ein Tremor der perioralen Muskulatur (sog. **Rabbit-Syndrom**) auftritt, der gelegentlich mit einer orobukkolingualen Dyskinesie verwechselt werden kann. Die Latenz ist häufig etwas länger als bis zum Auftreten von Frühdyskinesien. In bis zu 50% persistieren die Parkinson-Symptome trotz einer Anticholinergikabehandlung, in einigen Fällen kommt es zum Übergang in ein idiopathisches Parkinson-Syndrom (Hirose 2006).

Trotz einer dürftigen Studienlage stellen Anticholinergika (**Biperidin**, **Benztropin**, **Trihexyphenidyl**) die Medikamente der Wahl dar. Alternativ oder in Ergänzung können Amantadinsalze (**Amantadinsulfat** oder **Amanta-**

dinhydrochlorid) verwendet werden (Fann u. Lake 1976). Langzeitdaten fehlen hier ebenfalls.

Die Wirkung von **L-Dopa** wird unterschiedlich beurteilt. In einzelnen Studien an gegenüber Anticholinergika bzw. Amantadin therapieresistenten Patienten ließ sich eine Besserung erreichen, in anderen Untersuchungen zeigte sich eine Verschlechterung mit Auftreten tardiver Dyskinesien. Eine prophylaktische Gabe von Anticholinergika wird derzeit nicht empfohlen

35.1.4 Tardive Dyskinesien

Tardive Dyskinesien (TD) manifestieren sich zu 50% als **stereotype okuloorolinguomastikatorische Hyper- und Dyskinesen**, die sich auch auf die Zervikalregion ausdehnen können. Daneben gibt es auch andersartige EPS wie tardive Dystonien (Blepharospasmus und Retrocollis), tardive Akathisien, Tics, Myoklonien, Tremores und komplexere motorische Abläufe. Das Risiko erscheint bei solchen Patienten höher, die schon zuvor EPS gezeigt hatten, ohne dass eine eindeutige individuelle Risikoeinschätzung möglich ist (Tenback et al. 2006). In etwa 50% kommt es zu einer spontanen Rückbildung nach Beendigung der Therapie, bei älteren Patienten sind sie aber häufig chronisch persistierend.

Neben der Hypersensibilisierung von Dopaminrezeptoren durch den relativen Dopaminmangel und die kompensatorisch verstärkte Dopaminfreisetzung sind weitere Mechanismen anzunehmen, da TD weitestgehend dauerhaft und medikamentenunabhängig vorhanden sind. Verschiedene **Polymorphismen des Dopaminrezeptorgens** zeigen z. B. unterschiedliche Assoziationen mit der Inzidenz von TD (Zai et al. 2006). Eine gesteigerte Expression von Transkriptionsfaktoren und -genen wie etwa NFκB (*nuclear factor kappa B*) führt zu irreversiblen molekularen Veränderungen im Bereich des Dopaminrezeptors mit einem Anstieg an freien toxischen Radikalen, die entweder zu einer Neurodegeneration führen können oder aber auch eine gesteigerte Aktivität zur Folge haben (Saldana et al. 2006). Zuletzt scheinen auch NMDA-Rezeptoren an der Ätiologie von TD beteiligt zu sein (Konitsiotis et al. 2006).

Pragmatische Therapie

Eine evidenzbasierte Leitlinie zur medikamentösen Therapie von TD existiert bislang nicht, dennoch erscheint der Algorithmus eines schrittweisen Vorgehens ausreichend fundiert (Tab. 35.1).

Bei Auftreten von TD im Rahmen einer Therapie mit konventionellen Antipsychotika sollte im ersten Schritt auf **atypische Antipsychotika** umgesetzt werden (Kane 2006). Da kein Vorteil eines bestimmten Atypikums gesichert ist, erfolgt die Auswahl nach patientenspezifischen Kriterien (Soares-Weisner u. Rathbone 2006); das TD-Risiko ist unter Clozapin allerdings vermutlich höher. Die Dosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden, da das TD-Risiko vermutlich dosisabhängig ist (Jeste 2004). Nach dem o. g. Algorithmus (Tab. 35.1) sollten zunächst verschiedene atypische Antipsychotika ausprobiert werden, **zuletzt Clozapin**, bevor mit verschiedenen potenziellen symptomatischen Strategien kombiniert wird (Margolese et al. 2005).

Solche symptomatischen Therapieansätze zielen auf eine Verminderung der dopaminergen Aktivität durch Versuch der Entleerung der Dopaminspeicher, eines noradrenergen Antagonismus bzw. einer Steigerung des cholinergen Tonus.

Für den Einsatz von **Tetrabenazin**, **Reserpin** und **α-Methyldopa** liegen nur wenige kontrollierte Daten vor. Nebenwirkungen sind eine orthostatische Hypotension, eine depressive Verstimmung und v. a. die Ausbildung eines Parkinson-Syndroms (Kenny u. Jankovic 2006). Während die Nebenwirkungsrate bei Reserpin und α-Methyldopa beträchtlich ist, erscheint Tetrabenazin ausreichend verträglich und effektiv, dass es trotz fehlender größerer kontrollierter Studien zur Behandlung tardiver Dyskinesien zugelassen wurde.

Unter der Vorstellung, die zu der striatalen dopaminergen Funktion antagonistischen cholinergen *medium spiny neurons* im Putamen zu stärken, wurde eine offene Studie mit dem Cholinesterasehemmer **Donepezil** durchgeführt, in der 9/10 Patienten eine signifikante Besserung der Dyskinesien zeigten. Ein Vorteil dieser Therapie war die gute Verträglichkeit.

Ebenfalls nur offene Studien mit einer Wirkung in 50–80% der Fälle liegen für die GABA-Agonisten **Benzodiazepine** und **Baclofen** vor. Nach einer Cochrane-Analyse liegt für Benzodiazepine keine ausreichende Evidenz vor (Bhoophati u. Soares-Weisner 2006). **Levotiracetam** zeigte in einer offenen Studie eine signifikante Reduktion der TD bei guter Verträglichkeit, während **Valproat** keine Symptomreduktion bewirken konnte (Meco et al. 2006).

Sarizotan ist ein 5-HT_{1A}-Agonist mit hoher Affinität zu D_3- und D_4-Rezeptoren, der in Tiermodellen für TD und Morbus Parkinson zu einer deutlichen Reduktion von Hyperkinesen geführt hat und derzeit in einer Pilotstudie bei Parkinson-Patienten ausprobiert wird, in der erste Ergebnisse eine antidyskinetische Wirkung vermuten lassen (Kuzhikandathil u. Bartoszyk 2006). Klinische Studien mit Sarizotan bei TD sind derzeit in der Planung.

Mehrere z. T. plazebokontrollierte Studien mit hochdosiertem **Vitamin E** zeigten widersprüchliche Ergebnisse, wobei insgesamt weder eine signifikante noch eine leichte Verbesserung von TD gesichert werden konnte. Möglicherweise hat jedoch Vitamin E einen gewissen protektiven Effekt, da die Symptomatik möglicherweise langsamer progredient war als unter Plazebo (Pham u. Plakogiannis 2005).

Tab. 35.1. Behandlungsoptionen tardiver Dyskinesien

		Studientyp	Fallzahl	Dosis	Effekt	
1.	**Atypische Antidopaminergika**					
	Risperidon	Level III	135	2–16 mg	+	
	Quetiapin	Level III	55	400 mg	+	
	Olanzapin	Level III	904	20 mg	+	
	Clozapin	Level III	32	293 mg	+	
2.	**GABA Antagonisten**					
	Baclofen, Benzodiazepine	Level II	19		(+)	Leichte TD
	Zentraler Dopaminspeicher					Mittelschwere TD
	Tetrabenazin	Level III	20	57,9 mg	+	
	Reserpin					
	Anticholinergika					
	Trihexphenidyl	Fallberichte			(+)	Tardive Dystonie
3.	**Botulinumtoxin**	Fallbericht			+	Tardive Dystonie
4.	**Bilaterale GPI-Stimulation**	Offene Studie	10		+	Schwere TD
5.	**Experimentell**					
	Cholinesterasehemmer					
	Donepezil	Offene Studie	10	5–10 mg	(+)	
	Verzweigtkettige Aminosäuren					
	Valin Leucin, Isoleucin	Level III	36	222 mg/kg KG	(+)	
	Melatonin	Level II	22	10 mg/d	(+)	
	Antikonvulsiva					
	Valproat, Levotirazetam	Offene Studie	16	1000–3000 mg	(+)	

TD tardive Dyskinesien, *GPI* Globus pallidum internum

Im Versuchsstadium befindet sich der Ansatz, Phenylalanin, welches als Risikofaktor für TD angesehen wird, durch die verzweigtkettigen Aminosäuren **Valin**, **Leucin** und **Isoleucin** zu ersetzen. Erste Berichte beschreiben eine deutliche Besserung (Bianchi et al. 2005); eine endgültige Bewertung ist aufgrund der aktuellen Datenlage jedoch nicht möglich.

Weitere Ansätze sind Calciumantagonisten (**Nifedipin**, **Verapramil** und **Diltiazem**) mit wenigen kleinen Studien ohne sicheren Effekt (Soares-Weisner u. Rathbone 2006).

Ähnliches gilt für einen noradrenergen Antagonismus durch α-Blocker wie **Clonidin** oder **β-Blocker**, für die ein moderater Effekt bei relativ guter Verträglichkeit episodisch beschrieben wird, ohne dass bei nur sehr geringer Studienlage eine allgemeine Empfehlung gegeben werden kann (El Sayeh et al. 2006).

Botulinumtoxin kann in einzelnen Fällen einer relativ umschriebenen Symptomatik effektiv sein (Van Harten u. Hovestadt 2006)

Bei ausgeprägten und therapieresistenten generalisierten oder segmentalen Dyskinesien sollte die Indikation zu einer operativen Behandlung mit hochfrequenter **Stimulation des Globus pallidum internum** (GPI) überprüft werden. Auch wenn noch keine Ergebnisse kontrollierter Studien vorliegen, kann aufgrund der Datenlage von einer guten Wirkung auf Dyskinesien, z. T. auch nach nur einseitiger GPI-Stimulation, ausgegangen werden (Schrader et al. 2004; Eltahawy et al. 2004). Die generellen Gegenanzeigen eines solchen Eingriffs (hirnatrophe Veränderungen, schwere depressive oder psychotische Episoden) sind zu beachten.

35.1.5 Malignes neuroleptisches Syndrom

Mit einer Inzidenz von 0,5–2% bei einer antipsychotisch behandelten Population ist das maligne neuroleptische Syndrom (MNS) eine eher seltene Komplikation, die durch die **Kardinalsymptome** Hyperthermie, Rigor und Bewusstseinsveränderungen wie Agitiertheit, Mutismus oder Koma charakterisiert ist. Eine kardiopulmonale Dekompensation oder sekundäre Stoffwechselentgleisungen mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen sind Ursache

der Mortalität von 5–20% (Oomura et al. 2004). Differenzialdiagnostisch sind eine Meningoenzephalitis oder Sepsis, eine thyerotoxische Krise, eine akute katatone Psychose oder eine Intoxikation auszuschließen.

Das MNS tritt nicht nur unter einer Therapie mit hochpotenten **Antipsychotika** auf, sondern ist auch bei atypischen Antipsychotika (Quetiapin, Risperidon, Olanzapin, möglicherweise auch Aripiprazol), aber auch bei Antidepressiva vom Typ der **selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer** (Fluvoxamin, Fluoxetin) beschrieben (Kang et al. 2006; Tenyi u. Voros 2006). Möglicherweise stellt auch das Absetzen von **Amantadin** zur Behandlung eines medikamentös induzierten Parkinson-Syndroms ein erhöhtes Risiko dar.

Nicht nur klinisch besteht eine enge Verwandtschaft zur akinetischen Krise, auch hier wird ein generalisierter Dopaminmangel durch dopaminerge Blockade vermutet.

Therapeutische Prinzipien

Das MNS stellt eine Indikation zur **intensivmedizinischen Behandlung** dar. Entscheidend ist eine rechtzeitige Diagnosestellung und das Absetzen der antipsychotischen Medikation sowie der sofortige Beginn einer symptomatischen Therapie mit Korrektur der Elektrolyte, des Säure-Basen-Haushalts und der Nierenfunktion. Wegen der Gefahr eines myoglobinämischen akuten Nierenversagens ist sofort eine forcierte Diurese erforderlich. Bei kritischem Anstieg der Retentionswerte bzw. einer Oligurie muss frühzeitig eine Dialyse oder Hämofiltration erfolgen, wodurch die Prognose zur Wiederherstellung der Nierenfunktion offensichtlich günstig ist. Eine eventuell notwendige Sedierung sollte durch Benzodiazepine erfolgen.

Eine spezifische Therapie stellt in einer gewissen Analogie zur malignen Hyperthermie die Gabe von NMDA-Antagonisten wie **Dantrolen** oder **Memantine** dar (Dantroleninfusion 2,5 mg/kg KG als Schnellinfusion über 15 min und anschließende Erhaltungsdosis von 7,5 mg/kg KG über 24 h unter Kontrolle der Vitalparameter, von Kreatinkinase, Elektrolyten; Weller u. Kornhuber 1992). Ebenso sinnvoll erscheint die Gabe von Dopaminagonisten, eventuell in Form einer subkutanen **Apomorphingabe** (Lattanzi et al. 2006).

Kommt es innerhalb von 2–3 Tagen nicht zu einer klinischen Besserung, kann eine **Elektrokrampftherapie** diskutiert werden. Auch wenn kontrollierte Studien aufgrund der schwierigen Konstellation fehlen, lassen verschiedene Fallberichte und kleine Serien einen klinischen Benefit vermuten. Scheftner und Shulman (1992) beschreiben insgesamt 31 therapierefraktäre Patienten, von denen 26 deutlich profitierten – allerdings auch zwei Todesfälle, vermutlich aufgrund der Grunderkrankung.

35.2 Parkinson-Syndrom

Das Parkinson-Syndrom ist durch die motorischen **Kernsymptome**
- Akinese,
- Rigor,
- Ruhetremor und
- posturale Instabilität

gekennzeichnet. Zugrunde liegt eine **Störung der Basalganglienfunktion** mit einem verminderten striatothalamokortikalen Output. Ätiologisch sind verschiedene Formen neurodegenerativer Erkrankungen von symptomatischen Parkinson-Syndromen bei vaskulärer Enzephalopathie, nach Hypoxie oder Trauma und bei medikamentös induzierten Formen abzugrenzen.

Das Parkinson-Syndrom ist eng mit dem **dopaminergen System** verknüpft. Beim **idiopathischen** Parkinson-Syndrom (IPS) führt die Degeneration melaninhaltiger Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc) zu einem striatalen Dopaminmangel. Seine Ursache ist nur partiell bekannt. Belegt ist, dass Defizite des Komplex I der Atmungskette das vermehrte Auftreten zytotoxischer Radikale fördert und dass es – möglicherweise hiermit in funktionellem Zusammenhang – zu Fehlfaltungen von Proteinen mit der Bildung vermutlich zytotoxischer Komplexe kommt. Neuropathologisch finden sich solche fehlgefalteten Proteinaggregationen als α-Synuklein in den Lewy-Einschlusskörperchen. Neben einer genetischen Disposition werden externe Einflussfaktoren angenommen, deren Wertigkeit im Einzelnen noch nicht bestimmt ist.

Die Erkrankung ist jedoch nicht auf die Substantia nigra begrenzt. Erste präklinische Veränderungen finden sich im Bulbus olfactorius und im dorsalen Vaguskern, die Veränderungen können sich auch auf andere Areale des Hirnstamms wie das ventrale Tegmentum, das limbische System und Kortexanteile sowie das autonome periphere Nervensystem ausbreiten und zu einer entsprechenden neuropsychiatrischen oder vegetativen Begleitsymptomatik führen.

Abzugrenzen sind **atypische** Parkinson-Syndrome:
- Der nigrostriatale Typ der **Multisystematrophie** (MSA) ist klinisch durch eine schlechtere L-Dopa-Response und Zeichen der Schädigung anderer Systeme (Pyramidenbahnzeichen) und insbesondere das frühzeitige Auftreten von autonomen Störungen gekennzeichnet.
- Bei der **progressiven supranukleären Paralyse** (PSP) kommt es innerhalb eines Jahres zu Gangstörungen, einer Dysarthrie und vertikalen Augenbewegungsstörungen durch Akkumulation von Tau-Protein in den Basalganglien und im Hirnstamm.
- Die **kortikobasale Degeneration** (CBD), bei der ebenfalls eine Tau-Pathologie dominiert, ist durch eine einseitig betonte Symptomatik mit Akinese, Rigor, Apraxie und Myoklonien gekennzeichnet.

Therapieprizipien und Medikamente

Zentraler Therapieansatz der motorischen Symptome des Parkinson-Syndroms ist die Beseitigung des dopaminergen Defizits durch die Gabe von **L-Dopa** (plus Decarboxylasehemmer) und **Dopaminagonisten**. Während die Wirkung von L-Dopa an das Vorhandensein von intakten Neuronen gekoppelt ist, agieren die Dopaminagonisten direkt postsynaptisch. Weitere Therapieansätze sind eine Verzögerung des Dopaminabbaus durch Hemmung der Monoaminoxidase B (**MAO B**) oder der Catechol-*O*-Methyltransferase (**COMT**).

Indirekt wirken Anticholinergika und Glutamatantagonisten (Amantadin).

L-Dopa

L-Dopa ist die potenteste Substanz zur Behandlung der motorischen Symptome. Es führt zu einer Verbesserung der Hauptsymptome Rigor, Akinese und Tremor, wobei ein dominanter Tremor gelegentlich unvollständig unterdrückt wird. Relativ schlecht sprechen die posturale Instabilität und Freezing-Phänomene an. Unter einer L-Dopa-Langzeittherapie entwickeln ca. 60% der Patienten innerhalb von zehn Jahren motorische Komplikationen (s. unten).

Cathechol-*O*-Methyltransferase-Hemmer

L-Dopa wird in der Peripherie einerseits über Dopamin zu Homovanillinsäure metabolisiert, andererseits zu *O*-Methyldopa umgewandelt und steht somit nicht mehr für die Dopaminsynthese zur Verfügung. Durch Hemmung der COMT wird dieser periphere Metabolismus unterdrückt und der Anteil des zentral zur Verfügung stehenden L-Dopa erhöht. Zwei Substanzen stehen zur Verfügung: **Entacapon** wirkt ausschließlich peripher, während **Tolcapon** zusätzlich eine zentrale COMT-Hemmung aufweist und theoretisch die Wirksamkeit von Dopamin im synaptischen Spalt verlängert. Entacapon war v. a. bei Patienten mit beginnenden Fluktuationen wirksam.

Dopaminagonisten

Unter der Therapie mit L-Dopa besteht die Gefahr der Entwicklung motorischer Komplikationen in Form von Fluktuationen und vorzeitigem Wirkverlust sowie das Auftreten von Dyskinesien. In mehren Studien konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung derartiger Komplikationen – insbesondere die Dyskinesieentwicklung – durch eine Monotherapie mit Dopaminagonisten und möglichst spätem Einsatz von L-Dopa verzögert werden kann, sodass als allgemeine Empfehlung eine **initiale Monotherapie** mit Dopaminagonisten bei Patienten < 65 Jahre empfohlen wird (*The Parkinson Study Group* 2000). Ferner wird ein antidepressiver Effekt von Dopaminagonisten diskutiert.

Anticholinergika

Belladonna-Präparate gehörten zu den ersten Parkinson-Medikamenten; die meisten Studien wurden in den 1940-er und 1950-er Jahren durchgeführt und zeigten eine nach heutigen Gesichtspunkten moderate Symptomverbesserung. Anticholinergika blockieren einen tremorsteigernden Effekt von striatal injiziertem Acetylcholin, der über Muskarinrezeptoren vermittelte Effekt betrifft vermutlich die intrastriatal projizierenden inhibitorischen *medium spiny neurons*. Ferner hemmen Anticholinergika die Aufnahme von Dopamin in zentrale dopaminerge Neurone.

Nebenwirkungen treten in Form vegetativer Begleiterscheinungen (Mundtrockenheit, Tachykardie, Blasen- und gastrointestinale Störungen) und zentraler Komplikationen wie akute Verwirrtheitsbilder, Halluzinationen und kognitive Beeinträchtigungen auf.

Einzelsubstanzen (z. B. **Biperiden**, **Bornaprin**, **Metixen**, **Procyclidin**, **Trihexiphenidyl**) unterscheiden sich in Effekt und Nebenwirkungen nicht signifikant.

MAO B-Hemmer

Untersucht und eingesetzt werden in erster Linie die Substanzen **Selegilin** und **Rasagilin**, die über eine Abbauhemmung zu einer erhöhten synaptischen Dopaminkonzentration führen und somit eine leichte symptomatische Wirkung ausüben. Größere Hoffnungen werden in beide Substanzen im Hinblick auf einen neuroprotektiven Effekt gesetzt, da der verminderte Gesamtumsatz von Dopamin möglicherweise die Bildung von freien Radikalen verhindert. Erste klinische Daten liegen vor, evidenzbasiert ist eine Anwendung derzeit jedoch nur zur symptomatischen Therapie in frühen und mittleren Stadien belegt.

Antiglutamatergika

Ursprünglich als Virustatikum eingesetzt, ist die Besserung der Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms durch **Amantadin** lange bekannt, während der Mechanismus des NMDA-Antagonismus erst später entdeckt wurde. Amantadin wirkt vermutlich präsynaptisch über eine amphetaminartige Steigerung der Dopaminfreisetzung sowie eine Hemmung der Wiederaufnahme. Darüber hinaus beeinflusst es offenbar direkt die Affinität von Dopaminrezeptoren. Dies ist vermutlich auch der Mechanismus für die antidyskinetische Wirkung. Die klinische Wirksamkeit als Monotherapie und in Kombination gilt mit mehreren Level-I- und -II-Studien als evidenzbasiert, ein neuroprotektiver Effekt durch den NMDA-Antagonismus ist nicht belegt.

Die Substanz ist gut verträglich, zentrale Nebenwirkungen wie Schwindel, Schlafstörungen und Nervosität sind zumeist mild, können bei älteren Patienten aber zu ausgeprägter Agitiertheit und deliranten Bildern führen.

35.2.1 Parkinson-Syndrom: Psychosen und Halluzinationen

Akute therapieassozierte psychiatrische Nebenwirkungen treten bei etwa 30% aller Parkinson-Patienten in Gestalt von lebhaften Träumen, optischen Verkennungen und Halluzinationen, Verwirrtheits- und Unruhezuständen bis hin zu deliranten Syndromen auf.

Häufigstes Symptom mit einer Prävalenz von 15–20% sind **visuelle Halluzinationen**, nur selten werden akustische oder taktile Wahrnehmungen angegeben. Sie sind auffällig selten emotional gefärbt. Das Auftreten ist mit anderen neuropsychiatrischen Symptomen wie Depression, Schlafstörungen und kognitiver Beeinträchtigung assoziiert (Pachetti et al. 2005). Akute Auslöser sind zumeist Medikamente; ein Zusammenhang zwischen Dauer und Dosis einer dopaminergen Therapie bzw. des Stadiums der Erkrankung und der Entwicklung von Psychosen wird zumindest für visuelle Halluzinationen uneinheitlich diskutiert (Papapetropulos et al. 2005).

Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung zeigen eine **gestörte okzipitale Informationsverarbeitung** mit Projektionen von visueller Aktivität in frontotemporale Regionen. Die Gabe von Antipsychotika führte zu einer deutlichen Normalisierung der Aktivität im visuellen Kortex und zu einer Abnahme der aberranten Aktivität, sodass die Halluzinationen als inkongruente Verarbeitung visueller Information angesehen werden. Neben dem dopaminergen spielt aber auch das serotonerge System eine Rolle, da sich neuropathologisch auch ein Neuronenverlust in den Raphe-Kernen, im Nucleus coeruleus und im Nucleus pedunculopontinus zeigt.

Pragmatische Therapie

Zunächst sollte eine erkennbare akute Ursache der Psychose wie ein Infekt oder ein akutes Flüssigkeitsdefizit beseitigt werden. Sofern möglich, ist weiterhin die Medikation zu reduzieren, wobei in der Reihenfolge zunächst Anticholinergika, Selegilin und Amantadin abgesetzt und die Dosis von Dopaminagonisten, COMT-Hemmern und erst zuletzt von L-Dopa vermindert wird.

Bei fortgeschrittenen Parkinson-Syndromen mit begleitender demenzieller Entwicklung ist häufig eine psychopharmakologische Intervention nicht vermeidbar, für die sich v. a. atypische Antipsychotika anbieten. Die meisten Erfahrungen liegen für **Clozapin** vor, dessen Wirksamkeit in zwei doppelblinden plazebokontrollierten Studien belegt ist. Clozapin führte zu einer signifikanten und relevanten Besserung auf einer für Parkinson modifizierten *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) und der *Global Clinical Impressions Scale* (GCIS), wobei weder kognitive noch motorische Verschlechterungen auftraten. Im Gegensatz zu schizophrenen Psychosen genügten sehr niedrige Dosen zwischen 6,5 mg und 25 mg (Goetz et al. 2000).

Ein Effekt von **Quetiapin** bei medikamenteninduzierten Psychosen ist in mehreren offenen Studien belegt. Fernandez und Mitarbeiter fanden bei 35 z. T. dementen Parkinson-Patienten mit einer mittleren Dosis von 40,6 mg/d eine signifikante Besserung des BPRS ohne Verschlechterung des *UPDRS Motor Score* (Fernandez et al. 2003). In einer anderen Studie konnte eine leichte Zunahme der Parkinson-Symptomatik jedoch nicht ausgeschlossen werden. Ergebnisse plazebokontrollierter Studien liegen bislang nicht vor. Wegen des Fehlens hämatologischer Nebenwirkungen gilt Quetiapin dennoch als Medikament der Wahl bei leichten und mittelschwer ausgeprägten Psychosen (Menza et al. 1999).

Auch wenn eine doppelblinde kontrollierte Vergleichsstudie zwischen Clozapin und Olanzapin wegen einer inakzeptablen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik in der Olanzapin-Gruppe abgebrochen werden musste (Goetz et al. 2000), zeigen jedoch Erfahrungen, dass Patienten mit ausgeprägten Psychosen gelegentlich nicht ausreichend auf Quetiapin respondieren oder auf Clozapin mit nichttolerablen Nebenwirkungen reagieren, sodass **Risperidon**, **Amisulprid** oder **Olanzapin** unter der Gefahr einer vorübergehenden Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik eingesetzt werden können.

Für andere Substanzen wie **Zotepin**, **Mianserin**, **Aripiprazol** und **Ondansedron** liegen nur einzelne Fallberichte vor, die keine evidenzbasierten Aussagen erlauben.

Die *Food and Drug Admistration* (FDA) hat in einem Warnhinweis auf ein erhöhtes Sterberisiko unter einer Behandlung akuter organischer Psychosen mit atyischen Antipsychotika aufmerksam gemacht. Insbesondere kardiologische Probleme seien unter einer solchen Therapie häufiger. Die Studienlage ist insbesondere zum letzten Punkt uneinheitlich und wird aktuell diskutiert. Dennoch sollten diese Medikamente bei der Parkinson-Psychose zurückhaltend und in jedem Fall unter sorgfältiger Überwachung verabreicht werden.

Die Anwendung von Cholinesterasehemmern (**Rivastigmin** bzw. **Donepezil**) bei demenzassoziierten Psychosen führt möglicherweise nicht nur zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen, sondern senkt auch das Risiko der Psychoseentwicklung.

35.2.2 Parkinson-Syndrom: Depressionen

Die Inzidenz von depressiven Störungen bei Parkinson-Patienten beträgt etwa 25% im Vergleich zu 2,7–7,7% einer Kontrollgruppe der Allgemeinbevölkerung (Cummings 1992). Es handelt sich zumeist um leichtere Depressionen, häufig ohne einen episodischen Charakter, sondern eher als kontinuierliche Dysthymien. Sie können gelegentlich aber auch den DSM IV-Kriterien einer *major depression* entsprechen. Die Depression steht zumeist

nicht primär im Vordergrund des Parkinson-Syndroms, sondern imponiert eher **subsyndromal**.

Depressive Symptome sind bei Patienten mit Parkinson-Syndrom vermutlich sowohl **unterdiagnostiziert** als auch **untertherapiert**. Gängige Depressionsskalen wie Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) und *Beck Depression Inventory* (BDI) sind prinzipiell geeignet, die Depression widerzuspiegeln, es ist jedoch zu berücksichtigen, dass mentalen Symptomen wie Angst, Apathie und Stimmung eine größere Spezifität zukommt als körperlichen Symptomen.

Inwieweit **allgemeine Risikofaktoren** zur Entwicklung einer Depression bei Parkinson-Patienten eine Rolle spielen, ist ungenügend untersucht. Bekannt ist eine Assoziation mit dem Alter, der kognitiven Beeinträchtigung, einer linkshemisphärischen Dominanz des Krankheitsbilds und einem akinetisch rigiden Manifestationstyp, nicht aber der Krankheitsdauer.

Auch wenn die Depressivität mit der Schwere der Parkinson-Erkrankung bzw. dem Ausmaß der Behinderung korreliert und somit auch psychosoziale Faktoren angenommen werden, spricht die im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen höhere Inzidenz von Depression beim Parkinson-Syndrom für zusätzliche Mechanismen.

Auf Transmitterebene weisen zwar das Vorliegen bestimmter Polymorphismen des Serotonintransporters sowie erniedrigte Serotoninmetaboliten im Liquor auf eine Beteiligung des **serotonergen Systems** hin. Letztere korrelierten aber nicht mit der Schwere der Erkrankung, und selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) zeigen oft nur ungenügende Wirkungen, sodass offensichtlich kein relevantes Serotonindefizit vorliegt.

Eine wesentliche Rolle scheint den **mesolimbischen und orbitofrontalen Projektionen des dopaminergen Systems** zuzukommen. Bei depressiven Patienten sind dopaminerge Neurone im Nucleus coeruleus und im ventralen Tegmentum deutlich ausgeprägter reduziert, ferner konnten Remy und Mitarbeiter in einer PET-Studie mit ^{11}C-RTI, einem Kokainanalogon, eine deutlich reduzierte Bindung an Dopamin- und Noradrenalinrezeptoren nachweisen (Remy et al. 2005).

Assoziierte Verhaltensstörungen

Verhaltensstörungen können bei einem Neuronenuntergang im ventralen Tegmentum mit einer Beeinflussung des Nucleus accumbens und der mesolimbischen und orbitofrontalen Projektionen auftreten. Da die Pathologie im Vergleich zur Substantia nigra aber sehr viel variabler ist, sind sie im Vergleich zu Depressionen seltener. Die Verhaltensstörungen sind einerseits durch eine **Desensibilisierung des Belohnungssystems** und andererseits durch eine **Toleranzentwicklung gegenüber der Belohnung** charakterisiert. Das heißt, das Bedürfnis einer Befriedigung ist gesteigert, der befriedigende Effekt aber vermindert. Es kommt zum einen zu suchtartigem Verhalten wie Appetitsteigerung und Esssucht, Spielsucht, Hypersexualität und anderen Zwangstörungen. Andererseits zeigen viele Patienten ein stereotypes Verhaltensmuster mit repetitiven Betätigungen. Häufig finden sich eine unkontrollierte L-Dopa-Einnahme sowie die Tendenz einer Dosiserhöhung ohne adäquate motorische Symptomatik.

Therapeutische Prinzipien

Der Therapie sollte unbedingt eine Analyse der Lebensqualität, des kognitiven Status und der sozialen Situation vorausgehen. Auch wenn die Wirksamkeit von Psychotherapie nicht in Studien belegt ist, erscheint eine **supportive Psychotherapie** eventuell auch für die pflegenden Angehörigen sinnvoll.

Trizyzlische Antidepressiva

Für die meisten Trizyklika liegen nur Fallberichte und offene Studien vor. Nur **Nortryptylin** wurde in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie untersucht (Andersen et al. 1980). In Dosen zwischen 50 mg und 150 mg zeigte sich ein signifikanter Effekt gegenüber Plazebo, der v. a. die Items betraf, die durch die Parkinson-Erkrankung selbst nicht beeinflusst wurden. Motorische Symptome zeigten keine Veränderung. Nebenwirkungen waren v. a. eine verstärkte orthostatische Hypotension.

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Auch für SSRI gibt es überwiegend Fallberichte und nur wenige offene Studien. Unter **Paroxetin** in Dosen zwischen 5 mg und 20 mg fand sich bei 14 Patienten mit *major depression* und 15 Patienten mit Dysthymien eine Besserung bei BDI und HAM-D. Die Besserung betraf v. a. angst- und schlafassoziierte Probleme (Tesei et al. 2000). Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen lag bei 20%.

Während eine offene Studie mit **Citalopram** bei nichtdementen Patienten mit *major depression* eine deutliche Besserung der Stimmung und der Behinderung (Menza et al. 2004) zeigte, erbrachte eine erste randomisierte plazebokontrollierte Studie ein negatives Ergebnis. Nach Empfehlung der *Movement Disorders Society* kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Anteile der Depression, die den Nicht-Parkinson-Patienten vergleichbar sind, vermutlich durch **SSRI** gebessert werden. Dennoch sollten SSRI vorsichtig eingesetzt werden, da sie durch eine Hypersensibilisierung von Serotoninrezeptoren bei behandelten Parkinson-Patienten zu Psychosen führen können (Normann et al. 1997).

Selektive Noradrenalin bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI) wie **Reboxetin** oder kombinierte Serotonin- Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) wie **Venlafaxin**

oder **Duloxetin** greifen theoretisch spezifischer in die Transmitterstörung beim Parkinson-Syndrom ein. Bislang liegen aber auch hier nur offene Studien mit geringen Patientenzahlen vor (Pintor et al. 2006). Für **Venlafaxin** und **Mirtazepin** liegen praktisch keine parkinsonspezifischen Daten vor.

Dopaminergika

L-Dopa führt zu einer Verbesserung der Stimmung, hat allerdings keinen Einfluss auf schwere depressive Episoden. Unter den Dopaminagonisten zeige **Pramipexol** in einer offenen prospektiven Studie einen positiven Effekt (Moller et al. 2005); plazebokontrollierte Daten liegen bislang allerdings noch nicht vor. Eine besondere Indikation für Dopaminergika stellen die *off-related depressive episodes* dar, die häufig nicht gut auf Antidepressiva ansprechen, sich im »on« aber komplett zurückbilden (Schrag 2004).

MAO-Hemmer

Durch Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) wäre theoretisch eine synergistische Wirkung auf Motorik und Affekt vorstellbar. Für Selegilin und Moclobemid liegt jedoch nur eine offene Studie vor, die keine endgültige Bewertung erlaubt (Steur u. Ballering 1997).

35.2.3 Parkinson-Syndrom: Demenz

Demenzielle Syndrome treten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom häufiger auf als in einem vergleichbaren Normalkollektiv. Das Risiko einer Demenzentwicklung steigt mit zunehmendem Alter und der Krankheitsdauer. Patienten mit begleitenden affektiven Störungen und Halluzinationen sind häufiger betroffen. Als genetischer Risikofaktor gelten z. B. Träger des **APOE-ε-2-Allels**. Abzugrenzen sind Parkinson-Syndrome mit Demenzentwicklung (PDD) von Patienten mit einer diffusen Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) und einer Alzheimer-Demenz (AD).

Klinisch ist die Parkinson-Demenz durch **exekutive Defizite** charakterisiert. Die Patienten haben deutlich geringere Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen als z. B. Alzheimer-Patienten, gestört sind eher das Abrufen vor gespeicherter Information und ihr Einbringen in Problemlösungen. Es findet sich ferner eine allgemeine kognitive Verlangsamung, die sich z. B. in einem gestörten Redefluss zeigt. Hingegen finden sich praktisch keine Beeinträchtigungen der instrumentellen Funktionen.

Die **Abgrenzung von der DLK** kann aufgrund des klinischen Bildes schwierig sein. Diese ist nach den Newcastle-Kriterien durch visuelle Halluzinationen, eine fluktuierende kognitive Leistungsfähigkeit und eine Parkinson-Symptomatik definiert, die aber häufig eine große Überlappung zum idiopathischen Parkinson-Syndrom zeigt. Möglicherweise sind Gedächtnisstörungen stärker ausgeprägt, und es zeigen sich häufiger kortikale Stö-rungen. Per definitionem geht bei der DLK die Demenz der Ausbildung von Parkinson-Symptomen voraus. Neuropathologisch finden sich sowohl bei der PDD und der DLK **Lewy-Körperchen** in allen Hirnabschnitten, dennoch kann aus Querschnittsserien und klinischen Kriterien geschlossen werden, dass die Vulnerabilität verschiedener Hirnareale bei beiden Erkrankungen unterschiedlich ist und dass es bei der PDD zu einer **Bottom-up-Ausdehnung** von Lewy-Körperchen beginnend im kaudalen Hirnstamm über das Zwischenhirn (Striatum) bis in kortikale Regionen kommt, während die Lewy-Körperchen bei der DLK zunächst in der okzipitalen Rinde nachweisbar sind und erst im Verlauf in der Substantia nigra erscheinen.

Zuletzt finden sich bei Patienten mit klassischer Alzheimer-Klinik und -Pathologie auch Lewy-Körperchen besonders in der Amygdala, ohne dass eine klinische Differenzierung möglich wäre.

Pragmatische Therapie

In Analogie zur Alzheimer-Demenz wurden bei PDD und DLK **Cholinesterasehemmer** zur Reduktion eines cholinergen Defizits untersucht. Kleinere Studien mit **Donepezil** und **Rivastigmin** zeigten einen gewissen Effekt bei einem Teil der Patienten. In einer großen multizentrischen plazebokontrollierten Studie an insgesamt 541 Patienten verbesserten sich die mit Rivastigmin behandelten Patienten auf der *Alzheimer Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) während der 24-wöchigen Beobachtungsphase leicht (+0,7), während sich die Plazebogruppe etwas verschlechterte (–2,1). Der Unterschied war ebenso signifikant wie der bei den sekundären neuropsychiatrischen Parametern (Emre et al. 2004). Auch wenn die Bewertungsparameter von der AD abgeleitet und nicht speziell für das neuropsychopathologische Profil von DLK und PDD erhoben wurden, erscheint ein gewisser therapeutischer Effekt von Cholinesterasehemmern belegt, und Rivastigmin wurde zur Behandlung der Parkinson-Demenz zugelassen.

Relevante Daten für NMDA-Antagonisten wie **Memantine** stehen noch aus.

35.3 Restless-legs-Syndrom

Das Restless-legs-Syndrom (RLS) ist nach den Kriterien der *International RLS Group* durch vier Merkmale gekennzeichnet.

1. einen Drang, die Beine zu bewegen, der von unangenehmen Gefühlssensationen begleitet oder ausgelöst wird,
2. eine Zunahme in Situationen der Entspannung,
3. eine Linderung der unangenehmen Begleitsymptome durch willkürliche Bewegungen wie Herumlaufen,

jedoch oft nur solange wie diese Bewegungen andauern,
4. ein Maximum der Ausprägung v. a. abends und nachts.

In 80% der Fälle treten während des Schlafs so genannte **periodische Beinbewegungen** (PLMS) auf, die sich mit entsprechenden Monitorgeräten ableiten und dokumentieren lassen, jedoch keine diagnostische Notwendigkeit darstellen und auch unabhängig von einem RLS auftreten können. Der Schlaf ist häufig stark beeinträchtigt, die Patienten sind oft sehr gequält.

Die Erkrankung verläuft zu Beginn oft fluktuierend und ist langfristig meist progredient. Unterstützt wird die Diagnose durch eine positive Familienanamnese und eine Besserung nach Gabe von Dopaminergika. Der neurologische Untersuchungsbefund ist normal (Stiasny-Kolster et al. 2004).

Weder die Ursache noch die Pathophysiologie des RLS sind genau bekannt. Eine wichtige Rolle spielt **Dopamin**, auch wenn sich weder durch histopathologische oder laborchemische Liquoruntersuchungen noch mithilfe der funktionellen Bildgebung Hinweise eines primären Dopamindefizits ergeben haben. Der Befund einer dopaminresponsiven Hyperalgesie legt eine Beteiligung dopaminerger Strukturen des absteigenden inhibitorischen Systems der Schmerzregulation nahe. Darüber hinaus sind die therapeutische Wirkung von Dopaminergika, ein gestörter Eisenstoffwechsel sowie eine erhöhte nächtliche Melatoninsekretion indirekte Hinweise auf eine dopaminerge Funktionsstörung. Eine familiäre Häufung von RLS weist auf eine genetische Komponente hin, bei der eine autosomal-dominante Vererbung mit variabler Penetranz angenommen wird. Definitive Mutationslokalisationen liegen bislang noch nicht vor.

Pragmatische Therapie

Das **Ansprechen auf Dopaminergika** ist fast ein therapeutisches Kriterium, und **L-Dopa** gilt als das Mittel der ersten Wahl. Häufig genügt bei leichteren Fällen eine Einmalgabe von 50–200 mg L-Dopa vor dem Einschlafen, um die Symptome zu unterdrücken. Bei gutem primärem Ansprechen kommt es jedoch häufig zur Augmentation der Beschwerden mit Ausdehnung auf die zweite Nachthälfte und auch zu Beschwerden am Tage. In diesen Fällen erscheinen Dopaminagonisten mit längerer Halbwertszeit sinnvoller.

In einer plazebokontrollierten Studie konnte mit **Cabergolin** in Dosen zwischen 0,5 mg und 2 mg eine ausgeprägte und signifikante Reduktion auf der IRLS-Skala (*International RLS Study Group Severity Scale*), eine Besserung der Schlafqualität und auch der Beschwerden tagsüber erreicht werden (Stiasny-Kolster et al. 2004). Die Remissionsrate betrug 72% über die Verlaufsbeobachtungszeit von einem Jahr. 10% der Patienten entwickelten eine leichte Augmentation, 13% beendeten die Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch für **Ropinirol** und **Pramipexol**, für die mittlerweile in Deutschland eine Zulassung besteht. Eine besondere Rolle spielt in Zukunft möglicherweise die transdermale Applikation von **Rotigotin**.

Bei Patienten mit ausgeprägten Augmentationen, die dopaminrefraktär sind oder eine dopaminerge Therapie nicht tolerieren, besteht die Option einer Therapie mit Opiaten, z. B. **Methadon** (zwischen 5 mg und 40 mg), das in einer offenen Studie effektiv war (Ondo 2005). Für die Wirkung von Benzodiazepinen oder Antikonvulsiva gibt es keinen ausreichenden Anhalt, moderne Benzodiazepinabkömmlinge wie **Zolpidem** oder **Zopiclon** können vorübergehend schlafregulierend eingesetzt werden.

35.4 Tic-Erkrankung und Gilles-de-la-Tourette-Syndrom

Tics sind brüske, eher klonisch als tonisch ablaufende repetitive Muskelaktivitäten. Hierbei werden kurze Muskelzuckungen wie etwa ein kurzes Blinzeln, Lidzucken oder das Herausstrecken der Zunge als **einfache Tics** bezeichnet, während **komplexe Tics** als stereotype, nicht zielgerichtete Bewegungen imponieren. Einfache vokale Tics sind kurze Lautäußerungen, während komplexe vokale Tics mit Echololie und Äußerungen in Vulgärsprache wie Koprolalie einhergehen.

Die motorischen Abläufe erfolgen weder völlig unwillkürlich noch intendiert. Sie entwickeln sich aus dem Aufbau einer inneren Spannung, die z. T. mit körperlichen Sensationen und mit Missempfindungen einhergehen und die nach Ausführung dieser Bewegungen kurzzeitig nachlassen.

Das **Gilles-de-la-Tourette-Syndrom** (GTS) entspricht der Maximalvariante einer Tic-Erkrankung. Für die Diagnose werden nach DSM IV multiple motorische Tics, mindestens ein vokaler Tic für die Dauer von mindestens einem Jahr sowie ein Erkrankungsbeginn im Kindes- oder frühen Jugendalter gefordert. Die Kriterien der *Tourette Syndrome Study Group* gehen hierüber hinaus und fordern wechselnde Tics, die mehrfach am Tage auftreten. Den höchsten diagnostischen Prädiktionswert besitzt die Koprolalie vor den komplexen Tics. Differenzialdiagnostisch sind in erster Linie Myoklonien, Dystonien und eine Akathisie abzugrenzen.

Die **Prävalenz** von Tics wird im Schulalter auf bis zu 12% geschätzt. Die meisten Tics verlieren sich in der Adoleszenz, im Erwachsenenalter sind es nur noch ca. 0,5% Betroffene.

Tic-Erkrankungen und GTS weisen eine erhebliche psychiatrische **Komorbidität** auf. In 30–90% der Fälle finden sich Zwangsstörungen, die sich sowohl als Zwangsgedanken als auch als sich wiederholende bedeutungslose

Aktivitäten äußern können, die im Einzelnen nicht immer sicher von Tics abzugrenzen sind. In 30–80% der Fällle findet sich ein ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom), in je 30% Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen mit antisozialer Persönlichkeit, gestörter Impulskontrolle sowie dem Zwang, sich sozialen Konventionen und Normen zu widersetzen. Die psychiatrischen Begleiterkrankungen sind häufig wesentlich für das subjektive Krankheitsgefühl.

Pathophysiologie und Ätiologie

Bei fehlenden morphologischen Veränderungen liegt am ehesten eine gestörte Exzitations-Inhibitions-Abstimmung im Bereich der **kortiostriatothalamokortikalen Schleife** vor, wobei der dorsolaterale präfrontale Kortex und der orbitofrontale Kortex eine entscheidende Rolle spielen. Auf Transmitterebene gibt es Anhalt für eine gesteigerte **dopaminerge** Aktivität. Bei unveränderter Rezeptoraffinität spricht eine erhöhte Dopaminfreisetzung am ehesten für eine erhöhte dopaminerge Innervationsdichte.

Die Ätiologie ist weiterhin unklar. Epidemiologische Studien zeigen zwar eine erhöhte Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen, molekulargenetische Studien haben jedoch bislang weder eine Mutation nachweisen noch Kandidatengene lokalisieren können. Hypothesen, nach denen antineurale Antikörper (PANDAS, *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) Ursache der Erkrankung sein könnten, ließen sich tierexperimentell nicht bestätigen.

Pharmakotherapeutische Ansätze

Motorische und psychiatrische Symptome sind je nach Gewichtung unterschiedlich zu behandeln. Auf Letztere wird in den Kapiteln zu den jeweiligen Syndromen eingegangen.

Unter der Vorstellung einer exzessiv gesteigerten kortikalen Erregbarkeit bieten prinzipiell exzitatorische und inhibitorische Transmittersysteme potenzielle Angriffspunkte. Für einige Substanzen liegen klinische Erfahrungen und z. T. offene Studien vor, es gibt allerdings nur wenige kontrollierte Studien, die den Evidenzkriterien I und II genügen (Jiminez-Jiminez u. Garcia Ruis 2001).

Noradrenerges System

Clonidin wirkt α_2-antagonistisch und in höheren Dosen agonistisch an postsynaptischen α_1-Rezeptoren. Offene Studien zeigen eine 25- bis 40%ige Besserung der motorischen Symptome v. a. bei leichten Formen. Zu beachten ist eine Latenz bis zum Wirkungseintritt, die z. T. 2–3 Monate betragen kann. **Guanfacin** ist ein sehr selektiver α_2-Antagonist, der zu 30% Besserung führte. Nebenwirkung der α_2-Antagonisten ist eine Blutdrucksenkung, die zumeist aber toleriert wird.

Atomoxetin ist ein hochselektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, der in der Therapie des ADHS als Alternative zu Psychostimulanzien wie Methyphenidat angewendet wird. Im Gegensatz zu Letzteren wird ein die Tic-Entwicklung fördernder Dopaminanstieg vermieden. Neben einer Verbesserung des Sozialverhaltens und der Impulskontrolle scheinen auch Tics eher reduziert als verstärkt zu werden. Eine Anwendung bei reinen Tic- oder Tourette-Syndromen ist bislang nicht vorgesehen.

Dopaminerges System

Klassische Antipsychotika wie **Haloperidol**, die D_2- und α_1-antagonistisch wirken, zeigen eine bis zu 80%ige Reduktion der Hyperkinesen, gehen jedoch mit für Kinder nicht tolerablen Nebenwirkungen einher. **Pimozid** hat bei einem D_1- und D_2-Antagonismus eine dem Haloperidol vergleichbare klinische Wirkung bei jedoch geringerem Nebenwirkungsprofil. Unter Pimozoid können **QT-Zeit-Verlängerungen** auftreten; daher sind EKG-Kontrollen erforderlich.

Tetrabenazin führt ähnlich wie Reserpin zu einer Entleerung von Dopaminspeichern.

Cholinergika

Stimulation von **nikotinergen ACh-Rezeptoren**, z. B. beim Rauchen, führt zu einer Verminderung von motorischen Phänomenen. Der Einsatz von Nikotinkaugummis oder transdermaler Nikotinapplikation konnte den Effekt von Haloperidol verbessern. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Schlafstörungen sind allerdings häufig.

Cannabis

Cannabinoidrezeptoren (CB_1) sind am dichtesten im internen Pallidum lokalisiert und spielen vermutlich eine dopaminagonistische bzw. glutamatantagonistische Rolle, die im Detail für Bewegungsstörungen allerdings noch ungeklärt ist. Therapeutische Effekte von **Tetrahydrocannabinol** liegen in Einzelfallberichen vor, in einer sechswöchigen plazebokontrollierten Single-dose-Studie gaben 14/17 Patienten eine subjektive Besserung an (Müller-Vahl 2003). Für eine abschließende Wertung liegen derzeit noch zu wenige Daten vor.

Botulinumtoxin

Botulinumtoxin führt zu einer Besserung umschriebener einfacher Tics v. a. im Bereich der Mimik, aber auch der an der Lautbildung beteiligten Muskulatur. Intralaryngeale Injektionen konnten eine Wirkung v. a. über eine Linderung der *premonitoring sensations* entfalten. Nebenwirkungen sind insbesondere Schluck- und Sprechstörungen. Die Therapie ist auf erfahrene Anwender beschränkt.

Tiefe Hirnstimulation

Als Weiterentwicklung früherer psychochirurgischer Eingriffe wie die anteriore Zingulotomie oder die limbische Leukotomie hat sich die hochfrequente tiefe Hirnstimulation entwickelt, die 1999 erstmals beim Tourette-Syndrom eingesetzt wurde. Als Zielpunkte wurden jedoch – zunächst primär unter motorischen Aspekten – der **mediale Thalamus** bzw. das **Pallidum internum** gewählt. Auch hier gibt es derzeit nur Einzelberichte, die eine endgültige Bewertung noch nicht zulassen.

Literatur

Adler LA, Angrist B, Weinreb H, Rotrosen J (1991) Studies on the time course and efficacy of beta-blockers in neuroleptic-induced akathisia and the akathisia of idiopathic Parkinson's disease. Psychopharmacol Bull 27: 107–111

Andersen J, Aabro L, Gulman E Hjelmstedt A, Pedersen HE (1980) Antidepressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. Acta Neurol Scand 62: 210–219

Bianchi G, Marzocci R, Agostini F, Marchesini G (2005) Update on nutritional supplementation with branched-chain amino acids. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 8: 83–87

Bhoopathie, PS, Soares-Weisner KN (2006) Benzidiazepine in neuroleptic induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev 19; 3: CD00020

Cummings JL (1992) Depression and Parkinson's disease: a review. Am J Psychiatry 149: 443–454

El-Sayeh HG, Lyra da Silva JP, Rathbone J, Soares-Weiser K (2006) Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev (1): CD000458

Eltahawy HA, Weinstein A, Khan F, St-Cyr J, Lang AE, Lozano AM (2004) Bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in tardive dyskinesia: a case report. Mov Disord 19: 969–972

Emre M, Aarsland D, Albanese A et al (2004) Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 351: 2509–2518

Fann WE, Lake CR (1976) Amantadine versus trihexiphenidyl in the treatment of neuroleptic-induced Parkinsonism. Am J Psychiatry 8: 940–943

Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH (2003) Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. Mov Disord 18: 510–514

Gillman MA, Sandyk R, Lichtigfeld FJ (1984) Evidence for underactivity of the opioid system in neuroleptic-induced akathisia. Psychiatry Res 13: 187

Goetz CG, Blasucci LM, Leugans S, Pappert EJ (2000) Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. Neurology 55: 789–794

Hirose A (2006) Drug induced Parkinsonism: a review. J Neurol 253 (Suppl 3): 22–24

Janno S, Holi M, Tuisku K, Wahlbeck K (2004) Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. Am J Psychiatry 161: 160–163

Jeste JV (2004) Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. J Clin Psychiatry 65 (Suppl 9): 21–24

Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ (2001) Pharmacological options for the treatment of Tourette's disorder. Drugs 61: 2207–2220

Kane JM (2006) Tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 163: 1316–1318

Kane JM, Woerner M, Weinhold P, Wegner J, Kinon B (1982) A prospective study of tardive dyskinesia development: preliminary results. J Clin Psychopharmacol 2: 345–349

Kang SG, Lee HJ, Lee MS, Kim L, Park JS (2006) Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with aripiprazole. J Clin Psychopharmacol 26: 534

Kenney C, Jankovic J (2006) Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. Expert Rev Neurother 6: 7–17

Konitsiotis S, Tsironis C, Kiortsis DN, Evangelou A (2006) Effects of *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonism on neuroleptic-induced orofacial dyskinesias. Psychopharmacology 185: 369–377

Kuzhikandathil EV, Bartoszyk GD (2006) The novel antidyskinetic drug sarizotan elicits different functional responses at human D2-like dopamine receptors. Neuropharmacology 51: 873–884

Lattanzi L, Mungai F, Romano A, Bonuccelli U, Cassano GB, Fagiolini A (2006) Subcutaneous apomorphine for neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 163: 1450–1451

Lerner V, Bergman J, Statsenko N, Miodownik C (2004) Vitamin B6 treatment in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 65: 1550–1554

Lima AR, Weiser KV, Bacaltchuk J, Barnes TR (2002a) Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. Cochrane Database Syst Rev (3): CD003727

Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TR (2002b) Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. Cochrane Database Syst Rev (1): CD001950

Marchese G, Casu MA, Bartholini F, Ruiu S, Saba P, Gessa GL, Pani L (2002) Sub-chronic treatment with classical but not atypical antipsychotics produces morphological changes in rat nigro-striatal dopaminergic neurons directly related to »early onset« vacuous chewing. Eur J Neurosci 15: 1187–1196

Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT et al (2005) Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry 50: 704–714

Masui T, Kusumi I, Takahashi Y, Koyama (2005) Efficacy of carbamazepine against neuroleptic-induced akathisia in treatment with perospirone: case series. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 29: 343–346

Meco G, Fabrizio E, Epifanio A, Morgante F, Valente M, Vanacore N, Di Rosa AE (2006) Levetiracetam in tardive dyskinesia. Clin Neuropharmacol 29: 265–268

Menza MM, Palermo B, Mark M (1999) Quetiapine an alternative to clozapine in the treatment of dopamimetic psychosis in patients with Parkinson´s disease. Ann Clin Psychiatry 11: 141–144

Menza M, Marin H, Kaufman K, Mark M, Lauritano M (2004) Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 16: 315–319

Moller JC, Oertel WH, Koster J, Perzoli G, Provinciali L (2005) Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. Mov Disord 20: 602–610

Müller-Vahl KR (2003) Cannabinoids reduce symptoms of Tourette's syndrome. Expert Opin Pharmacother 4: 1717–1725

Normann C, Hesslinger B, Frauenknecht S, Berger M, Walden J (1997) Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. Pharmacopsychiatry 30: 263–265

Ondo WG (2005) Methadone for refractory restless legs syndrome. Mov Disord 20: 345–348

Oomura M, Terei K, Sueyoshi K, Shigeno K (2004) Reversible cardiomyopathy as the autonomic involvement of neuroleptic malignant syndrome. Intern Med 43: 1163

35

Pachetti C, Manni R, Zangaglia R et al (2005) Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. Mov Dis 20: 1439–1448
Paleacu D, Giladi N, Moore E, Stern A, Honigman S, Bardany S (2004) Tetrabenazine treatment in movement disorders. Clin Neuropharmacol 27: 230–233
Papapetropulos, S, Argyriou AA, Ellis J (2005) Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. J Neurol 252: 1223–1228
Pfeffer G, Choinard G, Margolese HC (2005) Gabapentin in the treatment of antipsychotic-induced akathisia in schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 20: 179–181
Pham DQ, Plakogiannis R (2005) Vitamin E supplementation in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, and cataract: Part 2. Ann Pharmacother 39: 2065–2072
Pintor M, Bailles E, Valldeoriola F, Tolosa E, Marti MJ, de Pablo J (2006) Response to 4-month treatment with reboxetine in Parkinson's disease patients with a major depressive episode. Gen Hosp Psychiatry 28: 59–64
Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D (2005) Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. Brain 128: 1314–1322
Saldana M, Bonastre M, Aquilar C, Marin E (2006) Role of nigral NFkappaB p50 and p65 subunit expression in haloperidol-induced neurotoxicity and stereotyped behavior in rats. Clin Neuropsychopharmacol 16: 491–497
Scheftner WA, Shulman RB (1992) Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. Convuls Ther 8: 267–279
Schrader C, Peschel T, Petermeyer M, Dengler R, Hellwig D (2004) Unilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus alleviates tardive dyskinesia. Mov Disord 19: 583–585
Schrag A (2004) Psychiatric aspects of Parkinson's disease – an update. J Neurol 251: 795–804
Soares-Weiser K, Rathbone J (2006) Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev. 25; (1): CD000459
Steur EN, Ballering LA (1997) Moclobemide and selgiline in the treatment of depression in Parkinson´s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 63: 547
Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, Fogel W et al (2004) Restless legs syndrome – new insights into clinical characteristics, pathophysiology, and treatment options. J Neurol 251 (Suppl 6): VI/39–43
Stryjer R, Grupper D, Strous R, Poyurovsky M, Weizman A (2004) Mianserin for the rapid improvement of chronic akathisia in a schizophrenia patient. Eur Psychiatry 19: 237–238
Tenback DE, van Harten PN, Slooff CN, van Os J and SOHO Study Group (2006) Evidence that early extrapyramidal symptoms predict later tardive dyskinesia: a prospective analysis of 10,000 patients in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study. Am J Psychiatry 163: 1438–1440
Tenyi T, Voros V (2006) Successful switch to olanzapine after rhabdomyolysis caused by water intoxication and clozapine use. Pharmacopsychiatry 39: 157–158
Tesei S, Antonini A, Canesi M, Zecchinelli A, Mariani CB, Pezzoli G (2000) Tolerability of Paoxetine in Parkinson´s disease. A prospective study. Mov Disord 15: 986–989
The Parkinson Study Group (2000) A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. Clin Neuropharmacol 23: 34–44
Van Harten PN, Hovestadt A (2006) Botulinum toxin as a treatment for tardive dyskinesia. Mov Disord 21: 1276–1277
Weller M, Kornhuber J (1992) A rationale for NMDA receptor antagonist therapy of the neuroleptic malignant syndrome. Med Hypothesis 38: 329–333
Zai CC, Hwang RW, de Luca V et al (2006) Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients. Int J Neuropsychopharmacol 7: 1–13

36 Medikamente zur Behandlung von Essstörungen

Ion-George Anghelescu und Francesca Regen

36.1 Überblick

Bislang sind keine spezifischen Psychopharmaka zur Behandlung der **Anorexia nervosa** und **Bulimia nervosa** entwickelt worden. Hier finden Medikamente aus den bekannten Gruppen der Antidepressiva, Antipsychotika und Phasenprophylaktika bzw. Antiepileptika Anwendung. Ausschließlich zur Behandlung der Adipositas – wobei keine Spezifizierung in die Gruppen mit und ohne Binge-eating-Störung stattfindet – sind bislang folgende Medikamente zugelassen: Der Lipasehemmer Orlistat, der nur im Darm wirksam ist, Rimonabant, ein selektiver Cannabinoid-1-Rezeptor(CB_1)-Antagonist mit auch direkten, von einer Gewichtsabnahme unabhängigen, positiven Effekten auf metabolische Parameter (Pi-Sunyer et al. 2006) und Sibutramin, bei dem es sich um einen Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer handelt. Kombinationsbehandlungen von Orlistat und Sibutramin sind bereits evaluiert (Anghelescu et al. 2002; Kaya et al. 2004; Derosa et al. 2005).

Bei der Anwendung von medikamentösen Strategien zur Gewichtsabnahme stellt sich das prinzipielle Problem der Langzeiteffekte, sowohl bezüglich dieses primären Outcome-Kriteriums bei niedrigen »Haltequoten« von höchstens 50% pro Jahr als auch insbesondere im Hinblick auf eine Verringerung von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (Schnee et al. 2006; Simons-Morton et al. 2006).

Etliche neue medikamentöse Ansätze befinden sich in Erprobung. In Tierversuchen konnte durch den Einsatz von passiver Vakzination mit Anti-Ghrelin-Antikörpern gegen Abschnitte des Ghrelin-Proteins eine Gewichtsreduktion erreicht werden (Zorrilla et al. 2006).

36.2 Antiadiposita

36.2.1 Orlistat

Orlistat bindet kovalent im molaren Verhältnis 1:1 über einen Serinrest an die Pankreaslipase, die im Lumen des Dünndarms blockiert wird. Diese Bindung ist praktisch irreversibel, 30% des aufgenommenen Fetts werden somit unverdaut ausgeschieden. Orlistat hat keine Wirkung auf α-Amylase, Trypsin, Chymotrypsin und Cholinesterase.

Weniger als 1% der eingenommenen Dosis wird aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die **Wirkung auf die Fettverdauung** beginnt nach ca. 2 Tagen, erreicht nach 4 Tagen ein Maximum und klingt nach Absetzen nach 2–3 Tagen wieder ab.

Die offizielle **Indikation** ist die symptomatische Behandlung einer **Adipositas** bei gleichzeitiger Einhaltung einer milden, hypokalorischen Diät im Sinne eines Gewichtsmanagements. Es wird eine obst- und gemüsereiche Kost empfohlen. Die tägliche Fettaufnahme sollte 60 g nicht überschreiten, da sonst die Nebenwirkungen so heftig werden, dass Inkontinenzprobleme entstehen können. Obwohl sich dieses Phänomen theoretisch verhaltenstherapeutisch nutzen ließe, führt es bei 25% der Patienten zum Abbruch der Behandlung. Dies gilt insbesondere für Patienten mit psychopharmakainduzierter Gewichtszunahme, wofür das Präparat jedoch nicht explizit zugelassen ist.

Die Phase der Gewichtsabnahme erstreckt sich über ca. 6 Monate, wobei es den meisten Patienten auch darüber hinaus möglich zu sein scheint, das reduzierte Gewicht zu halten (Harp 1999).

Orlistat sollte 1- bis 3-mal täglich mit 120 mg **dosiert** werden, wobei die Kapseln 30–60 min vor der Nahrungsaufnahme und nicht mehr als 1 h später eingenommen werden sollten. Enthält die Mahlzeit keine Fette oder wird sie sogar gänzlich ausgelassen, kann auf die Medikation verzichtet werden.

Zu den **Hauptnebenwirkungen** gehören
- Diarrhö (22% der Patienten),
- Steatorrhö (20%),
- ölige Absonderungen am After (27%),
- Völlegefühl und Blähungen,
- Rektumschmerzen.

In Einzelfällen tritt eine systemische Nebenwirkung auf, nämlich die einer milden arteriellen Hypertonie. Unspezifische Nebenwirkungen sind Angstzustände und Kopfschmerzen. Als Kontraindikation werden ein chronisches Malabsorptionssyndrom, Cholestase und die Stillzeit (auch während der Schwangerschaft nicht empfohlen) genannt.

Bislang sind keine pharmakodynamischen **Interaktionen** bekannt, pharmakokinetisch wäre an die gestörte Resorption der fettlöslichen Vitamine zu denken. Diese ließ sich bislang jedoch nicht regelmäßig finden. Daher wird eine Substitutionstherapie zwar als nicht unbedingt erforderlich, aber als sinnvoll angesehen. Ein erhöhtes Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen gibt es bei gleichzeitiger Gabe von **Pravastatin**. Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulanzien wie **Phenprocoumon** sollte die INR (*international normalized ratio*) regelmäßig kontrolliert werden (vereinzelt Wirkungsverstärkung mit Blutungsneigung). Von der gleichzeitigen Einnahme von Fibraten, Acarbose und Diguaniden wird abgeraten.

Box

Zur Therapie der Adipositas ist Orlistat geeignet, das ebenso wie Sibutramin einen positiven Einfluss auf inflammatorische und sonstige Marker des metabolischen Syndroms hat (Yesilbursa et al. 2005). Der größte Vorteil ist die fehlende systemische Wirkung. Wegen des häufigen Auftretens subjektiv sehr unangenehmer Inkontinenzsymptome ist Orlistat jedoch nur eingeschränkt anwendbar. Einzelfallberichte deuten auf eine Wirksamkeit bei Gewichtszunahme als unerwünschter Wirkung von Psychopharmaka (Anghelescu et al. 2000).

36.2.2 Rimonabant

Rimonabant moduliert ein bei Adipositas überaktives **Endocannabinoidsystem** durch selektiven Antagonismus an Cannabinoid-1-Rezeptoren. Das Endocannabinoidsystem scheint über zentralnervöse sowie periphere metabolische Wirkungen an Fettgewebe, Leber und Skelettmuskeln an der Regulation des Körpergewichts, der Energiebilanz sowie des Glucose- und des Lipidstoffwechsels beteiligt zu sein.

Die maximale Plasmakonzentration wird nach 2 h erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt neun Tage, bei Patienten mit Adipositas aufgrund eines höheren Verteilungsvolumens jedoch auch länger (bis zu 16 Tage). Die Plasmaproteinbindung liegt bei über 99%. Rimonabant wird vorwiegend hepatisch metabolisiert (über Cytochrom P450 3A4), ohne pharmakologisch aktive Metabolite zu erzeugen.

Rimonabant ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Behandlung einer **Adipositas** mit einem BMI > 30 oder von Übergewicht (hier definiert als BMI > 27 und nicht 25 kg/m²) zugelassen, wenn daneben ein oder mehrere Risikofaktoren, wie beispielsweise ein Diabetes mellitus Typ 2 oder eine Dyslipidämie, vorliegen. Bislang liegt der Nachweis einer signifikanten Reduktion des Gewichts und des Taillenumfangs über einen Studienzeitraum von einem Jahr in drei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien an adipösen und übergewichtigen Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 sowie in einer kontrollierten Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vor. Die Gewichtsreduktion erfolgt dabei v. a. in den ersten neun Monaten. In einer kontrollierten Studie gibt es den Nachweis der Verhinderung einer erneuten Gewichtszunahme über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren.

Es bestehen einige Hinweise auf positive Effekte in der Entwöhnungsbehandlung bei **Nikotinabhängigkeit**. Ob auch rückfallprophylaktische Wirkungen bei Alkoholabhängigkeit existieren, ist gegenwärtig unklar.

Rimonabant wird in einer **Dosierung** von 20 mg/d in einer morgendlichen Einmaldosis mit Einnahme vor dem Frühstück empfohlen. Es finden sich darunter sehr häufig Übelkeit, des Weiteren häufig depressive Störungen, Stimmungsänderungen, Angst, Reizbarkeit, Nervosität, Schlafstörungen, aber auch Gedächtnisstörungen und Schwindelgefühl, sodass Rimonabant bei schweren psychiatrischen Erkrankungen nicht eingesetzt werden sollte. Selten kann es auch zu Halluzinationen kommen. Relative **Kontraindikationen** bestehen für Patienten über 75 Jahre (begrenzte Erfahrungen), bei mäßig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, erhöhter Krampfbereitschaft und Kombination mit Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren.

Box

Zur Therapie einer Adipositas ist Rimonabant bei fehlenden schweren psychiatrischen Erkrankungen geeignet. Die Gewichtsreduktion nach zwölf Monaten beträgt ca. 6,5 kg gegenüber 1,6 kg unter Plazebo. Neben einer Gewichtsreduktion gibt es auch direkte, von einer Gewichtsabnahme unabhängige positive Effekte auf metabolische Parameter (HbA1C, Lipide).

36.2.3 Sibutramin

Sibutramin wird in Kapseln zu 10 mg bzw. 15 mg angeboten. Sibutramin hemmt die Wiederaufnahme von Monoaminen, v. a. von Serotonin und Noradrenalin. Wahrscheinlich wird die Wirkung über eine **Appetitreduktion** und eine **Zunahme der Thermogenese** vermittelt (Liu et al. 2002). Es kommt zu keiner Freisetzung von Monoaminen und zu keiner Monoaminoxidasehemmung. Sibutramin hat keine Affinität zu $5\text{-}HT_{1A}$-, $5\text{-}HT_{1B}$-, $5\text{-}HT_{2C}$-, $ß_1$-, $ß_3$-, D_1-, D_2-, muskarinischen Acetylcholin-, histaminergen und NMDA-Rezeptoren.

Sibutramin wird gut enteral resorbiert (mehr als 80%), wonach ein ausgeprägter First-Pass-Mechanismus stattfindet. Die Plasmaproteinbindung von Sibutramin beträgt 97%, die der beiden wirksamen Metabolite jeweils 94%. t_{max} liegt bei 1,2 h (der zwei wirksamen Metaboliten bei je 3 h), $t_{1/2}$ beträgt 1,1 h (der zwei wirksamen Metaboliten jedoch 14–16 h!). Sibutramin wird hauptsächlich über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert, in geringem Umfang auch durch Cytochrom P450 2C9 und auch Cytochrom P450 1A2.

Die offizielle **Indikation** ist die symptomatische Behandlung einer **Adipositas** im Rahmen des Gewichtsmanagements mit diätetischen Maßnahmen, Änderung des Lebensstils (z. B. Alkoholkarenz) und sportlicher Betätigung bei einem BMI > 30 oder bei einem BMI > 27, falls gleichzeitig adipositasbedingte kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen (z. B. Diabetes mellitus oder eine Hyperlipoproteinämie). Sibutramin erweist sich, wenn auch nicht offiziell für diese Untergruppe zugelassen, bei der **Binge-eating-Störung** als wirksam. Regelmäßige Kontrolle von Blutdruck und Puls, in den ersten Monaten mindestens alle 2 Wochen, sollte erfolgen, da sowohl Hypo- als auch Hypertonien mit Tachykardien auftreten können. Bei hepatischer bzw. renaler Vorschädigung ist an eine Dosisanpassung zu denken. Vorsicht ist bei der Anwendung bei Patienten mit arterieller Hypertonie geboten.

Die **Dosierung** beträgt 10 mg/d, Einnahme am besten morgens. Sollten weniger als 2 kg an Körpergewicht in

den ersten 4 Wochen abgenommen worden sein und wurde die Substanz gut vertragen, kann für weitere 4 Wochen ein Therapieversuch mit 15 mg/d als Einmalgabe morgens durchgeführt werden. Die Maximaldosis ist unabhängig vom Grad der Adipositas und vom Geschlecht.

Als häufige **Nebenwirkungen** werden genannt:
- Appetitlosigkeit,
- Obstipation,
- Mundtrockenheit und
- Insomnie.

Gelegentlich (1–10%) treten Tachykardie, Hypertonie und Übelkeit als reversible Nebenwirkungen auf, v. a. zu Beginn der Therapie mit abnehmender Tendenz im Verlauf. In Einzelfällen kann es zu hypertensiven Krisen, Krampfanfällen und einer akuten interstitiellen Nephritis kommen. Thrombozytopenien, reversible Leberenzymerhöhungen sind ebenfalls sehr selten. Sibutramin kann (da pharmakodynamisch eng mit Venlafaxin und Duloxetin verwandt) bei bipolaren Störungen möglicherweise eine manische Episode auslösen.

Kontraindikationen sind die koronare Herzkrankheit, ein nicht suffizient eingestellter Hypertonus, aber auch zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese. Schwangerschaft und Stillzeit stellen wegen tierexperimentell ausgelöster Fehlbildungen ebenfalls Kontraindikationen dar. Vorbestehende Anorexia nervosa gilt ebenfalls als absolute Kontraindikation. Auch eine Hyperthyreose ist eine Kontraindikation, genauso wie das Engwinkelglaukom und die Prostatahyperplasie. Patienten unter 18 und über 65 Jahre sollten aufgrund fehlender Erfahrung nicht mit Sibutramin behandelt werden. Laut Hersteller ist eine »organisch bedingte Adipositas« bei nicht länger als 2 Wochen zurückliegender Behandlung mit einem Monoaminoxidasehemmer oder einem anderen Psychopharmakon und psychiatrischer Erkrankung Kontraindikation. Aufgrund des Rezeptoraffinitätsprofils wäre die Induktion einer psychotischen Exazerbation bei schizophrenen Patienten denkbar, wenn auch sehr unwahrscheinlich.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe eines Medikaments geboten, das die **QTc-Zeit** verlängert. Gegenseitige Plasmaspiegelerhöhungen bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren wie z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Erythromycin (▶ Kap. 59) können vorkommen. Eine gegenseitige Plasmaspiegelerniedrigung kann bei gleichzeitiger Gabe von Cytochrom-P450-3A4-Induktoren wie z. B. Carbamazepin und Phenytoin auftreten. Das Auftreten eines serotonergen Syndroms, z. B. bei gleichzeitiger Gabe von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern, Sumatriptan oder Opioiden, ist möglich. Daher sollte keine Kombination mit Monoaminoxidasehemmern erfolgen.

Box

Sibutramin ist geeignet zur Behandlung der Adipositas mit einer Gewichtsabnahme nach 12 Monaten von im Durchschnitt ca. 7 kg gegenüber 3 kg unter Plazebo (Porter et al. 2004). Die maximale Studiendauer mit Sibutramin beträgt bis zu zwei Jahre (Redmon et al. 2005). Es gibt mittlerweile – genauso wie unter Orlistat – positive Befunde zur Besserung des gesamten metabolischen Syndroms, jedoch bislang nur wenige Studien zur Interaktion mit Psychopharmaka und zur Gewichtsreduktion bei unerwünschter Gewichtszunahme unter Psychopharmaka (Henderson et al. 2005).

Literatur

Anghelescu I, Klawe C, Benkert O (2000) Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain. J Clin Psychopharmacol 20: 716–717

Anghelescu I, Klawe C, Szegedi A (2002) Add-on combination and maintenance treatment: case series of five obese patients with different eating behavior. J Clin Psychopharmacol 22: 521–524

Derosa G, Cicero AF, Murdolo G et al (2005) Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. Diabetes Obes Metab 7: 47–55

Harp JB (1999) Orlistat for the long-term treatment of obesity. Drugs Today 35: 139–145

Henderson DC, Copeland PM, Daley TB et al (2005) A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. Am J Psychiatry 162: 954–962

Kaya A, Aydin N, Topsever P et al (2004) Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. Biomed Pharmacother 58: 582–587

Liu YL, Connoley IP, Harrison J, Heal DJ, Stock MJ (2002) Comparison of the thermogenic and hypophagic effects of sibutramine´s metabolite 2 and other monoamine reuptake inhibitors. Eur J Pharmacol 452: 49–56

Pi-Sunyer, FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, for the RIO-North America Study Group (2006) Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. JAMA 295: 761–775

Porter JA, Raebel MA, Conner DA, Lanty FA, Vogel EA, Gay EC, Merenich JA (2004) The Long-term Outcomes of Sibutramine Effectiveness on Weight (LOSE Weight) study: evaluating the role of drug therapy within a weight management program in a group-model health maintenance organization. Am J Manag Care 10: 369–376

Redmon JB, Reck KP, Raatz SK et al (2005) Two-year outcome of a combination of weight loss therapies for type 2 diabetes. Diabetes Care 28: 1311–1315

Schnee DM, Zaiken K, McCloskey WW (2006) An update on the pharmacological treatment of obesity. Curr Med Res Opin 22: 1463–1474

Simons-Morton DG, Obarzanek E, Cutler JA (2006) Obesity research – limitations of methods, measurements, and medications. JAMA 295: 826–828

Yesilbursa D, Serdar A, Heper Y, Sarac M, Coskun S, Kazazoglu AR, Cordan J (2005) The effect of orlistat-induced weight loss on interleukin-6 and C-reactive protein levels in obese subjects. Acta Cardiol 60: 265–269

Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA et al (2006) Vaccination against weight gain. Proc Natl Acad Sci USA 103(35): 12961–12962

37 Nichtpharmakologische somatische Therapien

Elektrokrampftherapie

Richard Frey, Rainer Marco Kaufmann
und Siegfried Kasper

Die Elektrokrampftherapie (Elektrokonvulsionstherapie, EKT) wurde 1938 von Cerletti und Bini in Rom als Behandlungsverfahren endogener Psychosen eingeführt und verbreitete sich aufgrund des Therapieerfolgs rasch in Europa und den USA. Da die EKT etwa drei Jahrzehnte lang ohne Narkose und Muskelrelaxation durchgeführt wurde, waren das Auftreten des nativen Krampfanfalls und seiner möglichen Komplikationen (Muskelrisse, Knochenbrüche) für die Betroffenen und ihr Umfeld sehr belastend. Aus dieser Zeit, als die psychiatrischen und anästhesiologischen Techniken (hinsichtlich der Präparate und der maschinellen Ausrüstung) bei Weitem nicht so entwickelt waren wie heute, resultieren auch die Ressentiments gegen die EKT. Bis heute konnten mit modernen, vielfältigen wissenschaftlichen Methoden keine Hinweise für hirnorganische Schäden durch die EKT gefunden werden.

Unter dem Eindruck der überzeugenden Wirksamkeit der Antipsychotika und Antidepressiva kam in den 1960-er und 1970-er Jahren die EKT immer seltener zum Einsatz. Seit den 1980-er Jahren hat sie, trotz Entwicklung moderner Psychopharmaka, erneut an Bedeutung gewonnen, sodass sie heute wieder eine etablierte Behandlungsstrategie in der Psychiatrie darstellt. Dies lässt sich damit begründen, dass die EKT die Kriterien für einen antidepressiven, antimanischen und antipsychotischen Wirksamkeitsnachweis erfüllt und dabei unter fachgerechter psychiatrischer und anästhesiologischer Durchführung ein hohes Maß an Sicherheit mit einem geringen und definierten Nebenwirkungsprofil bietet (Abrams 2002; APA 2001; Baghai et al. 2004). Die therapeutische Wirkung kann bemerkenswert rasch – innerhalb von 1–2 Wochen – eintreten. Zur Durchführung und klinischen Wirkung der EKT gibt es die weitaus meiste Literatur für die therapieresistente Depression, der am häufigsten mit EKT behandelten psychischen Erkrankung.

37.1 Indikationen

Die EKT ist bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen indiziert, wobei Indikationen **erster und zweiter Wahl** unterschieden werden können. Generell ist die EKT als **Akuttherapie** nur bei schwergradigen psychischen Störungen angezeigt. Sie ist dann auch unter außerordentlichen Bedingungen wie körperlicher Erkrankung, hohem Alter und Schwangerschaft vertretbar.

37.1.1 Indikationen erster Wahl

Zu den Indikationen erster Wahl werden jene gezählt, in denen die EKT als führende Therapieoption in Betracht gezogen werden muss, weil sie erwiesenermaßen innerhalb von nur zwei Wochen einen Therapieerfolg erwarten lässt und geringe Behandlungsrisiken beinhaltet. Häufig gelingt dabei mit der EKT eine gute oder wesentliche Besserung, seltener eine komplette Remission.

Bei einer **schweren depressiven Episode** (*major depression*) mit starker psychomotorischer Unruhe (Agitation) oder Hemmung (Stupor), Suizidalität oder psychotischen Symptomen darf bei einer einzelnen Episode sowohl bei unipolarem als auch bei bipolarem Verlauf mit einer 70- bis 90%igen Erfolgswahrscheinlichkeit durch die EKT gerechnet werden (Abrams 2002; APA 2001; Sackeim et al. 2000). Bei schweren depressiven Episoden ist die EKT die Therapie der ersten Wahl neben den Antidepressiva, bei Depressionen mit psychotischer Symptomatik hat sie diese Stellung neben einer Kombinationstherapie aus Antidepressiva und Antipsychotika inne.

Die sehr seltene, lebensbedrohliche **perniziöse Katatonie** (febrile Katatonie, maligne Katatonie) soll unverzüglich (»Gefahr im Verzug«) mit EKT behandelt werden, wobei die Erfolgsraten hoch sind (APA 2001; Fink 2001).

Bei Kontraindikationen gegen eine antidepressive oder antipsychotische Therapie gilt die EKT ebenfalls als erste Wahl, wobei diese Einschränkung aufgrund der modernen, relativ gut verträglichen Psychopharmaka seit den 1990-er Jahren in den Hintergrund getreten ist. Auch in der Schwangerschaft kann die EKT einer Therapie mit Psychopharmaka vorgezogen werden.

37.1.2 Indikationen zweiter Wahl

Unter Indikationen zweiter Wahl wird verstanden, dass die EKT als Alternative erwogen werden kann, wenn andere etablierte Therapieoptionen keinen zufrieden stellenden Erfolg gebracht haben.

Hierbei stellt die **therapieresistente (pharmakaresistente) Depression** zahlenmäßig das Hauptanwendungsgebiet der EKT dar, wobei über den Begriff Therapieresistenz kein allgemeiner Konsens herrscht. Zusammenfassend erreichen 40–70% der therapieresistenten depressiven Patienten durch die EKT eine relevante Besserung der Symptomatik (Frey et al. 2001a; Sackeim et al. 2000).

Bezüglich der Anwendung der EKT bei **therapieresistenten schizophrenen Störungen** können bei katatonen Begleitsymptomen die besten Therapieerfolge erzielt werden (APA 2001). Auch bei **paranoider Schizophrenie** mit therapierefraktärer Positivsymptomatik kann die EKT als Therapie zweiter Wahl angesehen werden, ebenso bei **the-**

rapieresistenten schizoaffektiven Störungen (Conley u. Kelly 2001; Fink u. Sackeim 1996).

Auch bei **therapierefraktärer Manie** ist die EKT indiziert. Bei der **Manie** wird die EKT jedoch selten eingesetzt, da von den Betroffenen kaum ein Einverständnis zur EKT erwartet werden kann (Mukherjee et. al. 1994).

Eine weitere wichtige Indikation für die EKT ist das **maligne neuroleptische Syndrom** (MNS), sofern das Absetzen der Antipsychotika und intensivmedizinische Maßnahmen nicht innerhalb von 48 h eine Besserung bringen. Obendrein können mit der EKT die Symptome, die zur Gabe von Antipsychotika geführt haben, wirksam behandelt werden. Bei Anwendung der EKT beim MNS ergaben sich auch niedrigere Mortalitätsraten (Fink 2001; Sachdev et al. 1997).

Bei Versagen aller anderen Therapieoptionen und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung kann eine EKT bei **akuten, organisch bedingten Psychosen** (Delir ohne Demenz) (Strömgren et al. 1997), insbesondere bei solchen mit ausgeprägten psychomotorischen Störungen und Katatonie, in Betracht gezogen werden. In der Neurologie kann ein **Morbus Parkinson** (akinetische Krise, depressive Symptomatik) mit EKT behandelt werden (APA 2001).

37.2 Praktische Hinweise

Zur Indikationsstellung und Durchführung der EKT bedarf es eines qualifizierten Behandlungsteams, dem Psychiater, Anästhesisten und Pflegepersonen – im Idealfall beider Disziplinen – angehören.

37.2.1 Vorbereitung und Anästhesie

Bei der Vorbereitung der Durchführung einer EKT sind mehrere Aspekte wichtig (▫ Übersicht).

Voraussetzungen für die Durchführung einer EKT

- Behandlungsraum
- Dokumentation
- Schriftliche Einverständniserklärung am Informationsblatt
- Narkosefreigabe
- Toilettengang vor der EKT (Blasenentleerung)
- Nahrungskarenz (mindestens 6 h vor der EKT, inkl. Nikotin)
- Keine Verwendung von Fettcremes
- Kein Haarspray
- Keine Zahnprothese
- Zahnschutz während des Krampfanfalls

Der Behandlungsraum – idealerweise im Bereich der psychiatrischen Abteilung – sollte mit einer Narkoseeinrichtung für Sauerstoffmaskenbeatmung, Intubationsbesteck, Respirator und Defibrillator ausgestattet sein. Die EKT wird von anästhesiologischer Seite in **Kurznarkose** vorzugsweise mit Methohexital (Alternativen: Thiopental, Propofol) mit Sauerstoffmaskenbeatmung (Intubation nur im Notfall) unter **Muskelrelaxation** (vorzugsweise Succinylcholin) durchgeführt (APA 2001). Die Dauer der Narkose beträgt ca. 10 min, wobei die Vitalparameter (EKG, Blutdruck, Sauerstoffsättigung) ständig überwacht werden.

Bei selbstständiger Atmung, stabilen Vitalfunktionen, Schutzreflexen und Reaktion auf Ansprache erfolgt – etwa 20 min nach dem EKT-Stimulus – der Rücktransfer an die Aufnahmestation. Zu diesem Zeitpunkt ist der Patient meistens bereits grob orientiert.

37.2.2 Apparative Ausrüstung

Die modernen Geräte liefern ihre Energie in Form **bipolarer kurzimpulsiger Rechteckwellen** (Impulsbreite 0,25–1,0 ms, Frequenz 30–70 Hz), womit Krampfanfälle mit einer beträchtlich geringeren Energie (Energie = Spannung × Stromstärke × Zeit) als bei den früher verwendeten Sinuswellengeräten induziert werden (Abrams 2002; APA 2001; Frey et al. 2001a). Die individuelle Dosierung des elektrischen Stimulus erfolgt über die Ladung (Ladun g = Stromstärke × Zeit), wobei der Stimulus über eine variable Zeitspanne zwischen 1–8 s mit einer konstanten Stromstärke von 0,9 A (Ampère) appliziert wird.

Im deutschsprachigen Raum sind die Thymatron™-Stimulationsgeräte (aktuelle Version: Thymatron IV; Somatics Inc., USA) besonders verbreitet. Die Stimulusdosis kann bis zu einer Ladung (100%) von 504 mC (Millicoulomb) bzw. einer Energie von 100 J (Joule) gewählt werden. Auch eine weitere Steigerung auf 1008 mC bzw. 200 J ist zugelassen. Für die Impulsbreite wird eine Basiseinstellung von 0,5 ms empfohlen.

Bei jeder EKT-Behandlung wird routinemäßig der **statische Widerstand** zwischen den beiden Stimuluselektroden, die am Kopf des Patienten platziert werden, gemessen. Für eine wirksame und sichere Behandlung muss er kleiner als 3000 Ω sein. Die Objektivierung des Grand-mal-Anfalls erfolgt mittels links- und rechtsfrontaler EEG-Ableitung. Die motorische Krampfaktivität kann mithilfe eines Elektromyogramms (EMG) distal einer Blutsperre (Anlegen einer Blutdruckmanschette, Aufblasen auf > 200 mmHg unmittelbar vor Gabe des Muskelrelaxans) am Unterarm aufgezeichnet werden. Gleichzeitig wird auch ein Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiert.

37.2.3 Stimulation

Platzierung der Stimuluselektroden

Die EKT erfolgt heutzutage vorzugsweise durch die **unilaterale Stimulation** (UL) **an der nichtdominanten Großhirnhemisphäre**. Dabei wird eine Reizelektrode an der Kopfhaut rechts temporal, die zweite rechts hochparietal platziert (d'Elia-Position, APA 2001; Tauscher et al. 1997). Da die dominante Hirnhälfte dadurch nicht direkt vom Stimulus betroffen ist, treten nach UL-Stimulation weniger kognitive Nebenwirkungen als nach bilateraler (bitemporaler) Stimulation auf.

Wenn sich nach vier bis fünf ausreichend dosierten UL-Behandlungen kein Therapieerfolg einstellt, sollte trotz des größeren Risikos für Gedächtnisstörungen der Umstieg auf die **bilaterale EKT** (BL) in Erwägung gezogen werden, da diese Behandlungsform eine raschere und deutlichere Besserung erwarten lässt (Abrams 2002; APA 2001; Sackeim et al. 2000). Die Effektivität der BL-Behandlungsform ist auch weniger stark abhängig von der Höhe der Stimulusdosis. Bei Schwerstkranken mit besonderer Gefährdung und/oder einer sich im individuellen Fall zeigenden Überlegenheit der BL-EKT kann gleich mit dieser Elektrodenplatzierung begonnen werden.

Stimulusdosis

Der elektrische Stimulus soll einen **Grand-mal-Anfall auslösen**. Die Anfallsaktivität gilt als adäquat, d. h. mutmaßlich therapeutisch wirksam, wenn

- sie im EEG mindestens 20–25 s dauert,
- eine hochgespannte stereotype Polyspike- und Spike-wave-Aktivität aufweist und
- zum Anfallsende abrupt in ein flaches EEG (postiktale Suppression, elektrische Stille) übergeht.

Dazu muss der Stimulus ausreichend hoch dosiert werden (Abrams 2002; Sackeim 1999). Bei einer Krampfdauer von weniger als 20 s (EEG) wird generell eine **Restimulation** mit der 1,5-fachen Ladung im selben Narkosevorgang empfohlen.

Es gibt zwei anerkannte Strategien zur Findung der geeigneten Stimulusdosis.

Titrationsmethode zur Dosisfindung

Eine international etablierte Methode ist die Dosierung nach der so genannten Titrationsmethode, wobei die **individuelle Schwellendosis** (Krampfschwelle) evaluiert (titriert) wird, um davon ausgehend die Stimulusdosis für die EKT-Serie festzulegen (APA 2001; McCall et al. 2000; Sackeim et al. 2000). Dies ist sinnvoll, weil diejenige Ladung (Einheit: mC), die gerade erst zu einem Krampfanfall führt (Schwellendosis), interindividuellen Schwankungen unterliegt, die u. a. durch Faktoren wie Alter, Geschlecht und Begleitmedikation bedingt sind. Im hohen Alter und bei Männern liegt die Krampfschwelle eher hoch.

Andererseits ist die Titrationsmethode auch angezeigt, weil die UL-EKT nur bei einem Vielfachen der Krampfschwelle wirkt und dementsprechend hoch dosiert werden soll (McCall et al. 2000; Sackeim et al. 2000). Zur **Bestimmung** der Schwellendosis wird in der ersten Behandlung (als empfohlenes, nichtverbindliches Prozedere) mit 10% (50 mC) der maximalen Ladung (504 mC) begonnen und bei fehlender Krampfaktivität im gleichen Narkosevorgang mit der jeweils doppelten Ladung (10% → 20% → 40%) neuerlich stimuliert, bis die Krampfschwelle erreicht ist (Frey et al. 2001a).

Die weiteren Behandlungen in der EKT-Serie sollten bei UL-Stimulation mit dem 2,5- bis 5-Fachen der Schwellendosis durchgeführt werden. Bei der BL-Stimulation ist eine Ladung knapp oberhalb der Krampfschwelle für einen adäquaten Therapieeffekt zumeist ausreichend (Sackeim et al. 2000).

Mit dem Wissen um die Schwellendosis ist also ein entscheidender Orientierungspunkt gegeben. Es gibt nämlich eine positive **Korrelation zwischen Stimulusdosis und therapeutischer Wirkung**, aber keine zwischen Krampfdauer und Wirkung und auch keine zwischen Stimulusdosis und Krampfdauer (Abrams 2002; Frey et al. 2001a,b).

Hochdosisstimulation

Die zweite anerkannte Methode beinhaltet für die UL-Behandlung eine relativ hoch dosierte Ladung von 50–70% (250–350 mC) (Hochdosisstimulation) gleich von Beginn an (Abrams 2002), für die BL eine halb so hohe. Somit erspart man sich die relativ aufwändige Titration, was vertretbar erscheint, weil ohnehin fast alle Patienten eine Krampfschwelle von nur 10–20% der Maximaldosis haben (Abrams 2002; Frey et al. 2000b). Das Wissen um die individuelle Krampfschwelle, das v. a. bei Therapieversagern unter UL-Behandlung nützlich ist, bleibt dann aber aus. Eine mittlerweile veraltete Vorgehensweise ist die altersorientierte Stimulusdosierung, die in diversen Anleitungen empfohlen wird. Ein 20-Jähriger, der 20% der Maximalladung erhalten sollte, wäre jedoch unterdosiert, ein 80-Jähriger mit 80% überdosiert.

Steigerung der Ladung

Ein bekanntes Phänomen ist das **Ansteigen der Krampfschwelle** im Verlauf einer Behandlungsserie, das oft eine Steigerung der Ladung mit Fortschreiten der EKT-Serie erforderlich macht (Sackeim 1999). Selbstverständlich macht aber v. a. ein ungenügender therapeutischer Effekt ein Steigern der Ladung erforderlich (Abrams 2002; APA 2001). Eine Erhöhung der Stimulusdosis bis auf 100% oder gar 200% ist in der UL-Behandlungsform in der Regel von therapeutischer Relevanz, während die BL-Stimulation bereits maximal wirken sollte, sobald eine adäquate Krampfaktivität ausgelöst wird. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist erforderlich, weil eine höhere Dosis

sowohl bei einer UL- als auch bei einer BL-EKT deutlichere kognitive **Nebenwirkungen** mit sich bringt (▶ 37.6; APA 2001; Sackeim et al. 2000).

37.3 Frequenz und Anzahl der EKT-Behandlungen

Akute EKT-Serie

Die Anzahl der notwendigen Behandlungen variiert in Abhängigkeit von der Wirklatenz. Meist kommt es nach 4–6 Einzelbehandlungen mit adäquater Stimulusdosierung und Reizantwort zu einer relevanten Besserung der Symptomatik (APA 2001; Sackeim et al. 200; Tauscher et al. 1997). Die EKT-Serie sollte beendet werden, wenn über etwa 3–4 Behandlungen ein zufrieden stellendes Plateau erreicht ist und sich keine weitere Besserung abzeichnet. Üblicherweise werden drei Behandlungen pro Woche, in manchen Zentren zwei Behandlungen pro Woche durchgeführt (Lerer et al. 1995). Letzteres bietet sich eher für Institutionen an, die BL-EKT bevorzugen. Bei Schwerstkranken mit dringlicher Zustandsverbesserung kann jedoch eine höhere Behandlungsfrequenz indiziert sein.

In der Regel ist mit insgesamt **7–12 Behandlungen in einem Zeitraum von etwa 3–4 Wochen** zu rechnen (APA 2001; Frey et al. 2001a; Tauscher et al. 1997). Wenn nach mehr als zwölf Sitzungen (mit unilateraler Hochdosisstimulation oder bilateraler Stimulation) keine klinische Besserung erreicht werden kann, muss die Indikation zur EKT neu überdacht werden. Mehr als zwölf Behandlungen sind bei chronifizierten therapieresistenten Depressionen oder bei therapierefraktärer Schizophrenie mit chronisch-produktiver Symptomatik zu erwägen (APA 2001).

Erhaltungs-EKT und prophylaktische EKT

Als Indikationen für die so genannte **Erhaltungs-EKT** (*continuation ECT*) bei Depression oder Schizophrenie gelten ein frühes Wiederauftreten von Krankheitssymptomen nach einer erfolgreich (wesentliche Besserung, Remission) durchgeführten EKT-Serie, anamnestisch bekannte häufige Rückfälle in Krankheitsepisoden sowie eine Unverträglichkeit oder ein fehlendes Ansprechen auf eine medikamentöse Erhaltungstherapie (s. unten). Die Behandlungsfrequenz der Erhaltungs-EKT, die individuell gestaltet werden darf, liegt anfänglich in der Regel bei einer EKT pro Woche und zuletzt womöglich bei einer EKT pro Monat (APA 2001; Chanpattana u. Chakrabhand 2001).

Von **prophylaktischer EKT** (*maintenance ECT*) spricht man, wenn die Behandlungen länger als sechs Monate nach der Akutphase fortgesetzt werden. Die Abstände zwischen den einzelnen Behandlungen liegen dann bei 1–2 Monaten.

37.4 Psychopharmakologische Begleit- und Erhaltungsmedikation

37.4.1 Psychopharmaka während der EKT

Benzodiazepine, Antikonvulsiva, Lithium

Benzodiazepine sollten möglichst abgesetzt oder niedrig dosiert werden, da sie die **Krampfschwelle erhöhen** und EKT-Stimuli dadurch weniger wirksam werden. Wenn eine Benzodiazepingabe unvermeidlich ist, empfiehlt sich die Gabe eines relativ kurz wirksamen Präparats ohne aktive Metabolite wie Lorazepam oder Oxazepam. Antikonvulsiva werden üblicherweise mindestens 1–2 Tage vor der EKT abgesetzt, da sie durch die Anhebung der Krampfschwelle die effektive Durchführung der EKT verhindern können. Bei bipolaren affektiven Störungen lässt sich die fortlaufende Verordnung der phasenprophylaktisch wirksamen Antikonvulsiva vertreten (cave: »Kippen in Manie«). Grundsätzlich ist auch die Kombination von Lithium und EKT möglich, auch wenn seit etwa 20 Jahren wiederholt das Pausieren einer Lithiumtherapie aufgrund beschriebener verstärkter **kognitiver Nebenwirkungen** empfohlen wird (APA 2001; Frey et al. 2001a). Zumindest sollte der Lithiumserumspiegel gemessen und eher im unteren therapeutischen Bereich gehalten werden. Zumindest am Morgen vor der EKT müssen Benzodiazepine, Antikonvulsiva und Lithium pausiert werden.

Antidepressiva

Ob Antidepressiva während einer EKT-Serie abgesetzt oder beibehalten werden sollen, kann individuell in Abhängigkeit von der bisherigen Wirkung und vom Nebenwirkungsprofil der Antidepressiva sowie vom geplanten Prozedere nach der EKT entschieden werden, wobei eine potenzierende Wirkung der Kombination wissenschaftlich nicht belegt ist (APA 2001; Frey et al. 2001a). Ein Wechsel der Antidepressiva während der EKT-Serie empfiehlt sich nicht, weil dadurch die Beurteilbarkeit der EKT-Wirkung beeinträchtigt wird.

Antipsychotika

Die Wirksamkeit und Sicherheit der EKT bei Schizophrenie und bei affektiven Störungen mit psychotischer Symptomatik wurde überwiegend in Kombination mit hochpotenten Antipsychotika nachgewiesen. Bei der Schizophrenie ist in der klinischen Routine die Kombination von EKT und Antipsychotika ratsam, sofern Letztere toleriert werden (APA 2001; Conley u. Kelly 2001). Auch **Clozapin** darf mit EKT kombiniert werden.

37.4.2 Psychopharmaka nach EKT

Für Patienten mit **pharmakaresistenter Depression** wird nach erfolgreicher Akut-EKT in Studien eine Rezidivrate von 20–50% trotz antidepressiver Nachbehandlung während der ersten sechs Monate angegeben (APA 2001; Sackeim et al. 2000). Es gibt keine einheitliche Antwort auf die Frage, welches Antidepressivum und/oder Phasenprophylaktikum in dieser Indikation zu favorisieren ist. Gleiches gilt für die medikamentöse Erhaltungstherapie nach der Akut-EKT bei **Manie** oder **Schizophrenie**. Die Kombination aus Erhaltungs-EKT und Psychopharmaka kann im Vergleich zur rein medikamentösen Erhaltungstherapie effektiver sein (Chanpattana u. Chakrabhand 2001; Gagne et al. 2000), lässt sich jedoch nicht einfach organisieren.

37.5 Risikofaktoren und Kontraindikationen

37.5.1 Behandlungsrisiko

Das Behandlungsrisiko liegt bei adäquater Vorbereitung im Wesentlichen im Narkoserisiko (Mortalitätsrisiko pro EKT-Behandlung: 1:50.000) (Abrams 2000). Tatsächlich kann die EKT als elektiver Eingriff nur durchgeführt werden, wenn die anästhesiologische Freigabe vorliegt. Dafür muss der Status des Patienten unter Einbeziehung von Internisten und im Bedarfsfall von anderen Fachärzten in einen möglichst guten Zustand gebracht werden.

37.5.2 Kontraindikationen

Für die EKT im Notfall ist **keine absolute Kontraindikation** beschrieben. Unter bestimmten Umständen ist das Risiko der Behandlung aber wesentlich erhöht (**relative Kontraindikationen**). Zu diesen zählen (APA 2001):
- erhöhter Hirndruck,
- rezente Hirnblutung,
- rezenter Myokardinfarkt und instabile Herzfunktion,
- Gefäßanomalien,
- Aneurysmen,
- Beckenvenenthrombosen,
- Ablatio retinae und
- Phäochromozytom.

Den genannten Risikofaktoren ist das Problem mangelnder Toleranz gegenüber einer Blutdrucksteigerung und Tachykardie während des Krampfanfalls gemeinsam (Frey et al. 2001a). Deshalb muss bei Hypertonie eine suffiziente Blutdruckeinstellung vor der EKT-Serie erfolgen. Ein erhöhtes Risiko besteht u. a. auch bei
- Elektrolytabweichungen,
- Herzrhythmusstörungen,
- Gerinnungsstörungen bzw. unter antikoagulativer Therapie.

Keine Kontraindikationen sind:
- jugendliches oder fortgeschrittenes Alter,
- eine bestehende Schwangerschaft,
- ein Herzschrittmacher,
- Osteoporose,
- Glaukom oder
- länger zurückliegende Herz- oder Gehirninfarkte.

37.6 Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen

37.6.1 Begleiterscheinungen

Als **kardiovaskuläre** Begleiterscheinung kommt es während des Krampfanfalls physiologisch zu einer initialen Blutdrucksenkung mit Bradykardie (deshalb fakultative Gabe von Atropin oder Glykopyrroniumbromid) mit einer konsekutiven Blutdrucksteigerung mit Tachykardie (Abrams 2002; APA 2001). Sehr selten treten **protrahierte Krampfanfälle** auf, die nach 2 min Krampfdauer (EEG-Monitoring) durch die i.v.-Gabe von Benzodiazepinen beendet werden sollen, was in der Regel auch gelingt. Ursächlich kommt die gleichzeitige Gabe von krampfschwellensenkenden Medikamenten (z. B. Theophyllin, Lithium) in Betracht. Postiktal bzw. nach der Narkose erfolgt die Reorientierung üblicherweise innerhalb von 20 min (Sobin et al. 1995). **Kopfschmerzen** und **Übelkeit** treten zwar bei einem Drittel der Patienten postiktal auf, lassen sich aber in der Regel gut symptomatisch behandeln oder klingen spontan ab.

37.6.2 Nebenwirkungen

Unter den Nebenwirkungen der EKT haben **kognitive Störungen** die größte klinische Relevanz. Es kommen maximal 60–90 min dauernde, postiktale Verwirrtheitszustände, postiktale Aufmerksamkeitsstörungen oder Gedächtnisstörungen vor (Sobin et al. 1995).

Mit **Gedächtnisstörungen** (antero- und/oder retrograde Amnesien) ist in jedem Fall zu rechnen (Aufklärung notwendig!), wobei die Inzidenz kaum zu benennen ist; wahrscheinlich liegt sie bei etwa 30% aller Behandlungen ohne Berücksichtigung von Dauer und Schweregrad (APA 2001). Zu bedenken ist jedoch, dass häufig bereits im Rahmen der Grunderkrankung kognitive Störungen vorgelegen haben (reduzierte Auffassung, Konzentration, Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit), die sich durch die therapeutische Wirkung der EKT-Serie bessern können.

Die durch die EKT ausgelösten Gedächtnisstörungen sind vorübergehender Natur und bilden sich in der Regel innerhalb von Tagen nach Ende der EKT – in ungünstigen Fällen innerhalb eines halben Jahres – wieder vollkommen zurück (Sackeim et al. 2000). Bleibende Gedächtnislücken (*gaps*) kommen kaum vor (rare Einzelfallberichte). Beeinträchtigungen höherer kognitiver Fähigkeiten wie Intelligenz sind im Zusammenhang mit der EKT nicht beschrieben worden.

Prävention von Nebenwirkungen

Die beste Prävention kognitiver Störungen ist die fortschrittliche Anästhesie, die Optimierung der Begleitmedikation und der Stimulationsparameter. Die seit den 1980er Jahren eingeführten Modifizierungen (Kurzimpulsstrom, individuell gewählte Stimulusdosis, primär UL-Elektrodenplatzierung) dienen insbesondere der Minderung der kognitiven Begleiteffekte; effektiv war die EKT auch mit der alten Behandlungsmethode (Sinusstrom, fixe Hochdosiseinstellung, nur BL-Behandlung) (Abrams 2002; APA 2001).

37.7 Wirkmechanismus

Das therapeutische Prinzip ist die **Induktion eines generalisierten epileptischen Krampfanfalls** (Grand-mal-Anfall), wobei der Wirkmechanismus der EKT nicht geklärt ist. Während der EKT-Serie zeigen sich neurophysiologisch transiente intra- und interiktale EEG-Veränderungen, die mit einer Erhöhung der Krampfschwelle einhergehen. Diese Phänomene dürften mit der antidepressiven Potenz der EKT korrelieren (Sackeim 1999). Es ist anzunehmen, dass der therapeutische Effekt der EKT auch über den Stromfluss – nicht nur über den epileptischen Anfall – vermittelt wird. Die Entwicklung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS, ► 37.18ff) basiert auf dieser Annahme. Im Vergleich zu Studien über die Wirkweise von Psychopharmaka liegen zur EKT deutlich mehr voneinander verschiedene Einzelbefunde vor, was angesichts der breiten therapeutischen Anwendbarkeit der EKT nicht verwundert.

Insgesamt findet sich eine Vielzahl an (teils widersprüchlichen) Effekten auf Transmitterniveau (serotonerges, adrenerges, dopaminerges, GABAerges, glutamaterges System, endogene Opioide), außerdem im Hinblick auf Neurotrophine und Neuropeptide, auf die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen- bzw. -Nebennieren-Achse, auf Second Messenger, Transkriptionsfaktoren und Third Messenger (Scharfetter et al. 2004). Dabei ist bis dato nicht geklärt, welche dieser Effekte zum Wirkmechanismus zu zählen und welche als Epiphänomene des Krampfanfalls zu betrachten sind. Hinzu kommt noch die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung der einzelnen Hirnareale.

Literatur

Abrams R (2002) Electroconvulsive therapy, 4th edn. Oxford University Press, New York

APA (American Psychiatric Association) (2001) The practice of electroconvulsive therapy, 2nd edn. American Psychiatric Press, Washington, DC

Baghai T, Frey R, Möller HJ (2004) Die Technik der Elektrokonvulsionstherapie – Durchführung im klinischen Alltag. In: Baghai T, Frey R, Kasper S, Möller HJ (Hrsg) Klinische und wissenschaftliche Aspekte der Elektrokonvulsionstherapie. Springer, Wien, S 196–238

Chanpattana W, Chakrabhand ML (2001) Factors influencing treatment frequency of continuation ECT in schizophrenia. J ECT 17: 190–194

Conley RR, Kelly DL (2001) Management of treatment resistant schizophrenia. Biol Psychiatry 50: 898–911

Fink M (2001) Catatonia: syndrome or schizophrenia subtype? Recognition and treatment. J Neural Transm 108: 637–644

Fink M, Sackeim HA (1996) Convulsive therapy in schizophrenia? Schizophr Bull 22: 27–39

Frey R, Schreinzer D, Heiden A, Kasper S (2001a) Einsatz der Elektrokrampftherapie in der Psychiatrie. Nervenarzt 72: 661–676

Frey R, Heiden A, Scharfetter J et al (2001b) Inverse relation between stimulus intensity and seizure duration: consequences for treatment procedure in ECT. J ECT 17: 102–108

Gagne GG, Furman MJ, Carpenter LL, Price LH (2000) Efficacy of continuation ECT and antidepressant alone in depressed patients. Am J Psychiatry 157: 1960–1965

Lerer B, Shapira B, Calev A et al (1995) Antidepressant and cognitive effects of twice- versus three-times-weekly ECT. Am J Psychiatry 152: 564–570

McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, Sackeim HA (2000) Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy. Arch Gen Psychiatry 57: 438–444

Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB (1994) Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years` experience. Am J Psychiatry 151: 169–176

Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D (1997) Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 154: 1156–1158

Sackeim HA (1999) The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. J ECT 15(1): 5–26

Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP et al (2000) A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. Arch Gen Psychiatry 57: 425–434

Scharfetter J, Frey R, Kasper S (2004) Biologische Grundlagen der Elektrokonvulsionstherapie. In: Baghai T, Frey R, Kasper S, Möller HJ (Hrsg) Klinische und wissenschaftliche Aspekte der Elektrokonvulsionstherapie. Springer, Wien, S 87–105

Sobin C, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Moody BJ, McElhiney MC (1995) Predictors of retrograde amnesia following ECT. Am J Psychiatry 152: 995–1001

Strömgren LS (1997) ECT in acute delirium and related clinical states. Convuls Ther 13(1): 10–17

Tauscher J, Neumeister A, Fischer P, Frey R, Kasper S (1997) Die Elektrokonvulsionstherapie in der klinischen Praxis. Nervenarzt 68: 410–416

Schlafentzugstherapie

Martin Hatzinger und Edith Holsboer-Trachsler

37.8 Prinzip und Indikationen

Der Erstbeschreibung des akuten, stimmungsaufhellenden Effekts von Schlafentzug (SE) bei depressiven Patienten in den 1960-er Jahren folgten zahlreiche systematische klinische und experimentelle Untersuchungen zur therapeutischen und physiologischen Evaluation der SE-Behandlung. Diese bestätigten die therapeutischen Effekte und ergaben eine mittlere Ansprechrate auf **totalen SE** von ca. 60%, ungeachtet der Nosologie des depressiven Syndroms (Wu u. Bunney 1990). Der **partielle SE**, bei dem die Patienten in der ersten Nachthälfte schlafen und im zweiten Teil der Nacht geweckt und wach gehalten werden, weist eine ebenso günstige therapeutische Wirkung auf wie der totale SE. Im Gegensatz dazu ist Schlafentzug in der ersten Nachthälfte nicht wirksam. Als großer Nachteil dieser einfach durchzuführenden Therapie hat sich leider erwiesen, dass die Wirkung bei etwa 60–80% der Patienten nur für kurze Zeit anhält und nach der ersten Erholungsnacht wieder verschwindet. Die Wiederholung der SE-Therapie sowie eine Kombination mit Antidepressiva scheinen dabei die Wirkdauer zu verlängern.

Neben der allgemeinen Indikation von SE als **Zusatztherapie zu einer Standardantidepressivabehandlung** erwies sich bei therapieresistenter Depression v. a. eine Kombination von SE mit einer Lithiumtherapie als hilfreich. Zudem konnte bei Patienten mit einem Rapid-cycling-Verlauf einer bipolar affektiven Störung teilweise die Rhythmik unterbrochen werden.

37.9 Neurobiologische Mechanismen

Das Erforschen von SE trug in den letzten Jahren nicht nur zur Bereicherung des therapeutischen Spektrums in der Behandlung psychischer Störungen bei, sondern eröffnete auch Einsichten in zugrunde liegende neurobiologische Mechanismen. So deuteten bereits klinische Untersuchungen, die **Prädiktoren** für das therapeutische Ansprechen zu identifizieren versuchten, auf die Rolle von zirkadianen Regulationsmechanismen hin: Ausgeprägte Schlafstörungen und das Vorhandensein eines Morgentiefs scheinen mit einem positiven Ansprechen auf Schlafentzug zu korrelieren. Auch funktionelle Bildgebung mittels PET und SPECT konnte Prädiktoren identifizieren: Bei Patienten mit gutem Ansprechen auf SE konnte eine verstärkte Aktivität in Teilen des limbischen Systems nachgewiesen werden. Nach dem SE normalisierten sich diese hyperaktiven Gebiete (Gillin et al. 2001). In den letzten Jahren wurden nun diverse **Hypothesen zur Wirkung von SE** entwickelt (▣ Übersicht).

Schlafentzug: Hypothesen zur Wirkung

1. Neurophysiologische Hypothesen
   - Zwei-Prozess-Modell
   - REM-Schlaf-Suppressionshypothese
   - Cholinerg-aminerge Imbalance
   - Neuroendokrin erweitertes Zwei-Prozess-Modell
2. Neurochemische Hypothesen
   - Serotonin
   - GABA
   - Dopamin
3. Genetische Faktoren

37.9.1 Neurophysiologische Hypothesen

Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation

Das Zwei-Prozess-Modell beschreibt zwei unterschiedliche regulatorische Mechanismen, deren Interaktion zur physiologischen Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus führt. **Prozess C**, gekennzeichnet durch das zyklische Auftreten von REM-Schlaf (*rapid eye movement*), die Einschlafneigung sowie die Aufwachbereitschaft über den 24-Stunden-Tag, unterliegt dem zirkadianen Oszillator und verhält sich relativ autonom. **Prozess S** hingegen akkumuliert mit zunehmender Wachzeit und entspricht der vom Schlaf-Wach-Verhalten abhängigen Schlafbereitschaft im Wachzustand. Das Niveau von S wird in der Spektraldichte der langsamen Frequenzen des Schlaf-EEG reflektiert und kann durch eine exponentielle Funktion beschrieben werden. Bei depressiven Patienten zeigen sich im Schlaf-EEG neben einer ausgeprägten REM-Schlaf-Veränderung eine typische Verminderung des Tiefschlafanteils und eine Verkürzung der Schlafdauer. Letztere Befunde wurden im Zwei-Prozess-Modell als ungenügender Aufbau von Prozess S gewertet. Durch den SE kommt es zu einer erneuten Generierung von Prozess S, was ursächlich mit der antidepressiven Wirkung im Zusammenhang stehen soll (Borbély u. Wirz-Justice 1982).

REM-Schlaf-Suppressionshypothese

Zusätzlich wurde postuliert, dass depressiogene Mechanismen während des Schlafs mit dem REM-Schlaf zusammenhängen. Die REM-Schlaf-Suppressionshypothese stützt sich auf die Beobachtung, dass REM-Schlaf bei Depressiven vermehrt ist und dass die meisten trizyklischen Antidepressiva eine REM-Suppression bewirken. Entsprechend wurde **selektiver REM-SE** durchgeführt mit dem Resultat, dass sich ein antidepressiver Effekt erzielen ließ, wenn REM-Schlaf während mehrerer aufeinander-

folgender Nächte entzogen wurde. Erste Versuche, in denen man die Schlafphase systematisch von Tag zu Tag vorverlagerte und damit den REM-Schlaf in der zweiten Nachthälfte minimalisierte, zeigten ebenfalls einen antidepressiven Effekt (Berger et al. 1997). Dieses so genannte **Vorverlagerungsprotokoll** führte zu einer rapiden Verbesserung der depressiven Symptomatologie.

Die Beobachtung, dass auch nichtantidepressiv wirksame Substanzen wie z. B. Alkohol den REM-Schlaf unterdrücken und dass auf der anderen Seite bestimmte Antidepressiva wie z. B. Trimipramin den REM-Schlaf nicht verändern, relativiert allerdings diese Hypothese. Möglicherweise wird durch die REM-Entzugsprozedur, bei der die Patienten bei jedem Auftreten von REM-Schlaf geweckt werden, sekundär ebenso eine Verminderung an Non-REM-Schlaf induziert und somit indirekt das Non-REM-Schlaf-assoziierte Defizit an Prozess S behoben.

Cholinerg-aminerge Imbalance

Janowsky stellte 1972 die Hypothese auf, dass Depressionen mit einem Ungleichgewicht zwischen dem cholinergen und dem aminergen Transmittersystem einhergehen, wobei die cholinerge Aktivität relativ überwiegt. Das daraus entwickelte **reziproke Interaktionsmodell der Schlafregulation** postuliert, dass die relative Überfunktion cholinerger Neurotransmitter mit der Vermehrung an REM-Schlaf in Zusammenhang steht. Die gegenseitige Abhängigkeit zwischen cholinerger Aktivität und REM-Schlaf wurde in den letzten Jahren durch eine Vielzahl von Studien bestätigt. Die Wirkung von SE, der auch einen Entzug von REM-Schlaf beinhaltet, könnte also durch Ausgleichen dieser cholinerg-aminergen Imbalance vermittelt sein.

Erweitertes Zwei-Prozess-Modell

In den letzten beiden Jahrzehnten wurde eine Enthemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) bei Patienten mit Depression in einer Vielzahl von Studien bestätigt. Diese **HPA-Überaktivität** bildet sich parallel zur klinischen Besserung zurück. Zudem ist die Aktivität des HPA-Systems prädiktiv für den Kurz- und Langzeitverlauf (Hatzinger et al. 2002).

In Zusammenhang mit dem Schlaf Depressiver zeigten sich charakteristische **hormonelle Veränderungen** mit einer Vorverschiebung der Kortisolkurve und einer Erhöhung der Kortisolausscheidung sowie einer Verminderung der schlafassoziierten Sekretion von Wachstumshormon (*growth hormone*, GH). Die pulsatile Gabe des GH-steuernden hypothalamischen Releasing-Hormons (GHRH) führt zu einer Vermehrung von Tiefschlaf und zu einer Erniedrigung von Kortisol, während die pulsatile Gabe von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH), dem wichtigsten hypothalamischen Steuerungshormon für die HPA-Achse, sowohl im Tierexperiment als auch bei gesunden Probanden zu einer Verminderung von Tiefschlaf führt – eine Veränderung, die auch im Schlaf Depressiver beobachtet wird.

Diese reziproken Wirkungen führten zum Vorschlag eines neuroendokrin erweiterten Zwei-Prozess-Modells, welches Prozess S mit der Aktivität des somatotropen Systems und Prozess C mit der Aktivität der HPA-Achse in Zusammenhang bringt. So könnte die Verlängerung der Wachzeit mit konsekutiver Erhöhung von S die Aktivität von GHRH erhöhen (Seifritz 1995) und aufgrund der reziproken Interaktion zu einer Herunterregulierung von CRH-produzierenden Neuronen führen (Abb. 37.1).

37.9.2 Neurochemische Hypothesen

Serotonin (5-HT)

Neurochemisch ist der antidepressive Effekt des SE mit einer akuten Veränderung des serotonergen Systems verbunden. So führt totaler SE bei Labortieren zu einer Zunahme des Serotoninumsatzes und zu einer Herrunterregulierung von 5-HT_{1A}-Autorezeptoren in den dorsalen Raphekernen. Für eine Beteiligung dieser Rezeptoren spricht auch der Befund, dass bei Patienten der antidepressive Effekt von SE durch die Gabe eines 5-HT_{1A}-Antagonisten (Pindolol) verhindert wurde. Zudem zeigten depressive Patienten nach SE eine Erhöhung der trypto-

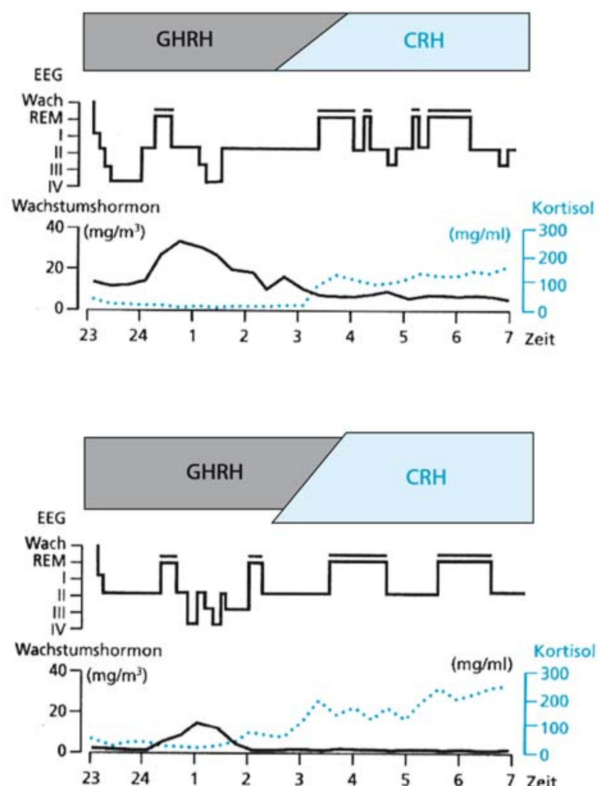


Abb. 37.1. Hypothese zur Rolle der Neuropeptide GHRH und CRH in der Schlafregulation bei jüngeren gesunden Probanden (**a**) und bei Patienten mit Depression (**b**), Erläuterung s. Text. (Nach Steiger 1995)

phanstimulierten Prolaktinsekretion. Möglicherweise führt SE auch zu einer Beschleunigung des antidepressiven Effekts von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI). Jedoch unterstützen nicht alle Befunde eine Rolle von Serotonin: So kann z. B. eine Serotonindepletion den akuten antidepressiven Effekt von SE nicht aufheben (Holsboer-Trachsler u. Seifritz 2000).

γ-Aminobuttersäure (GABA)

Eine weitere Hypothese des Zwei-Prozess-Modells besagt, dass ein humoraler Faktor während der Wachphase akkumuliert, welcher mit der antidepressiven Effektivität von SE korrelieren könnte. Solche Faktoren wurden bisher nicht eindeutig identifiziert. Da jedoch $GABA_A$-Rezeptoren in die Schlaf-Wach-Regulation involviert sind, bilden **$GABA_A$-Rezeptorliganden** eine mögliche Substanzgruppe. Interessanterweise provozieren im Tiermodell $GABA_A$-Rezeptoragonisten im Schlaf-EEG ein ähnliches Schlafprofil wie SE (Lancel 1999). Auch wenn bisher keine direkte Evidenz vorliegt, so finden sich doch indirekte Hinweise auf eine Beteiligung von $GABA_A$-Rezeptorliganden. So hebt bei gesunden Probanden der $GABA_A$-Benzodiazepin(BZD)-Rezeptorantagonist Flumazenil einige Schlaf-EEG-Veränderungen, wie sie durch SE provoziert werden, wieder auf (Seifritz et al. 1995). Parallel wurde durch Flumazenil die Tiefschlaf- und Wachstumshormonaktivität supprimiert. Somit dürften bei Gesunden SE-Effekte zumindest teilweise über den $GABA_A$-BZD-Rezeptor vermittelt werden.

Bei depressiven Patienten konnte zudem nachgewiesen werden, dass Mikroschlafepisoden tagsüber mit einem therapeutischen Nichtansprechen auf den SE assoziiert sind (Hemmeter et al. 1998). In einer weiterführenden Abklärung konnte gezeigt werden, dass diese Mikroschlafepisoden durch Flumazenil unterdrückt werden konnten, was eine Beteiligung des GABAergen Systems in der SE-Wirkung auch bei depressiven Patienten nahe legt (Hemmeter et al. 2007).

Dopamin

Die Rolle von Dopamin beim antidepressiven Effekt von SE ist umstritten. Eine Mehrzahl an Befunden stützt die Hypothese, dass SE eine Dopaminfreisetzung im limbischen System bewirkt und damit über D_2- und D_3-Dopaminrezeptoren den antidepressiven Effekt vermittelt (Holsboer-Trachsler u. Seifritz 2000). Funktionelle Bildgebung und eine klinische Studie, in der eine dopaminerge Augmentation von SE durchgeführt wurde, stützen diese Hypothese (Benedetti et al. 2001; Gillin et al. 2001). Hingegen zeigten z. B. Assoziationsstudien der Kandidatengene von D_2 und D_3 keine Korrelation mit der klinischen Antwort auf SE.

37

37.10 Genetische Faktoren

Neuere Forschungsrichtungen suchen nach den molekularbiologischen Mechanismen. Kandidaten sind insbesondere die biologischen Schrittmacher, die unabhängig von äußeren Einflüssen die periodischen Rhythmen von psychologischen und physiologischen Prozessen aufrechterhalten. Die kürzliche Identifizierung von so genannten *clock genes* und ihren Proteinen brachte erste Befunde: So führte ein Knock-out eines dieser Gene im Tiermodell zu einer erhöhten Empfindlichkeit auf SE: Transgene Tiere starben nach einem SE binnen Stunden (Shaw et al. 2002). Dies wurde durch die Aktivierung von sog. Heat-shock-Genen verhindert. Damit wurde zum ersten Mal gezeigt, wie genetische Faktoren die Reaktion auf SE grundlegend beeinflussen. Die klinische Relevanz dieser Befunde bleibt abzuwarten.

37.11 Praktische Hinweise

Die Durchführung des SE kann **partiell** oder **total** erfolgen. Der Patient darf während der ganzen Nacht (total) oder ab 1:30 Uhr (partiell) nicht schlafen, auch nicht einnicken. Er kann aber jeder beliebigen Beschäftigung nachgehen – lesen, essen, fernsehen, umhergehen etc. – eventuell unter Anleitung durch das Pflegepersonal. Auch am auf den SE folgenden Tag muss der Patient bis abends wach bleiben. Der SE kann bei demselben Patienten mehrmals wiederholt werden, wenn dazwischen jeweils mindestens 1–2 gewöhnliche Nächte eingeschaltet werden. So kann z. B. eine Zweier- oder Dreierserie von partiellen Schlafentzügen innerhalb von sechs Tagen durchgeführt werden, d. h. alternierend eine Schlafentzugsnacht und eine Schlafnacht.

Die Durchführung des partiellen SE hat mehrere Vorteile: Der Patient ist zu diesem Eingriff eher bereit, denn er findet abends den gewünschten Schlaf. Die zweite Hälfte der Nacht zu wachen, ist insofern leicht, als die meisten depressiven Patienten ohnehin sehr früh erwachen. Am folgenden Tag fühlt sich der Patient praktisch nicht beeinträchtigt, und der SE für eine halbe Nacht kann öfter wiederholt werden. Partieller SE kann auch zu Hause eher durchgeführt werden, da der Patient leichter für diese begrenzte Zeit allein zu wachen vermag oder eine Person findet, die mit ihm eine halbe Nacht zu durchwachen bereit ist.

Indikationen für totalen oder partiellen SE bei allen kollaborationsfähigen, hirngesunden Depressiven sind

- unipolare oder bipolare Depressionen,
- therapieresistente oder chronifizierte Depressionen,
- Dysthymie,
- Depressionen bei schizophrener oder schizoaffektiver Grunderkankung.

Kontraindikationen sind

- Depressive mit hirnorganischer Symptomatik,
- schwere körperliche Krankheiten,
- aktive Epilepsien,
- psychotische Symptome bzw. maniforme Zustände,
- Substanzabhängigkeit.

37.12 Nebenwirkungen

Die SE-Behandlung ist nahezu frei von unerwünschten Begleiterscheinungen. Dennoch haben in den letzten 25 Jahren verschiedene Autoren auf höchst **selten** auftretende negative Folgen von SE hingewiesen. Dazu gehören die Provokation einer manischen Phase, das sehr seltene Auslösen psychotischer Zustände und ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle. Insgesamt handelt es sich bei der SE-Behandlung aber um eine sichere, nebenwirkungsarme Therapiemaßnahme, wenn man einmal von den Missbefindlichkeitsphänomenen während der SE-Nacht absieht.

Literatur

Benedetti F, Campori E, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C (2001) Dopaminergic augmentation of sleep deprivation effects in bipolar depression. Psychiatry Res 104: 239–246

Berger W, Vollmann J, Hohagen F, König A, Lohner H, Voderholzer U (1997) Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: An open pilot trial in medicated and unmedicated patients. Am J Psychiatry 154: 870–872

Borbély AA, Wirz-Justice A (1982) Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. Hum Neurobiol 1: 205–210

Gillin JC, Buchsbaum M, Wu J, Clark C, Bunney W (2001) Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: findings from functional brain imaging. Depression Anxiety 14: 37–49

Hatzinger M, Hemmeter UM, Baumann K, Brand S, Holsboer-Trachsler E (2002) The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. J Psychiatr Res 36: 287–297

Hemmeter U, Bischof R, Hatzinger M, Seifritz E, Holsboer-Trachsler E (1998) Microsleep during partial sleep deprivation in depression. Biol Psychiatry 43: 829–839

Hemmeter U, Hatzinger M, Brand S, Holsboer-Trachsler E (2007) Effect of flumazenil augmentation on microsleep and mood in depressed patients during partial sleep deprivation. J Psychiatry Res 41: 876–884

Holsboer-Trachsler E, Seifritz E (2000) Sleep in depression and sleep deprivation: A brief conceptual review. World J Biol Psychiatry 1: 180–186

Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. Lancet 2: 632–635

Lancel M (1999) Role of $GABA_A$ receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists. Sleep 22: 33–42

Seifritz E, Hemmeter U, Trachsel L et al (1995) Effects of flumazenil on recovery sleep and hormonal secretion after sleep deprivation in male controls. Psychopharmacology 120: 449–456

Shaw PJ, Tononi G, Greenspan RJ, Robinson DF (2002) Stress response genes protect against lethal effects of sleep deprivation in *Drosophila*. Nature 417: 287–291

Steiger A (1995) Schlafendokrinologie. Nervenarzt 66: 15–27

Wu JC, Bunney WE (1990) The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. Am J Psychiatry 147: 14–21

Lichttherapie

Nicole Praschak-Rieder

37.13 Indikationen

Die Lichttherapie (LT) gilt als Standardbehandlung der **saisonal abhängigen Depression** (SAD, Herbst-Winter-Depression) (Lam u. Levitt 1999; Terman et al. 1989, 1998). Bei der SAD handelt es sich um einen Subtyp der rezidivierenden depressiven Störung oder der bipolar affektiven Störung. Als Kriterien der SAD gelten

- regelmäßig um dieselbe Jahreszeit (d. h. Herbst und Winter) auftretende wiederkehrende depressive Episoden, die regelmäßig um dieselbe Jahreszeit (d. h. Frühling und Sommer) remittieren bzw. in eine hypomane bis manische Phase übergehen,
- ein Überwiegen der saisonal gebundenen depressiven Episoden über die nichtsaisonalen Episoden im Langzeitverlauf und
- mindestens zwei saisonal gebundene depressive Episoden in zwei aufeinanderfolgenden Jahren.

Jahreszeitliche Stimmungsschwankungen und die Behandlungsmöglichkeit mit Licht wurden schon bei Hippokrates von Kos und Araeteus dem Kappadokier beschrieben. Der systematische Einsatz von Lichttherapie in der Psychiatrie leitet sich direkt aus den Neurowissenschaften her. Erkenntnisse aus Tierversuchen über die **Verschiebbarkeit von zirkadianen und jahreszeitlichen Rhythmen durch Licht** führten zusammen mit der heuristischen Idee, dass Patienten mit SAD von einer Verlängerung des Tageslichts während der Wintermonate profitieren könnten, zu den ersten klinischen Studien Anfang der 1980-er Jahre (Lewy et al. 1982; Rosenthal et al. 1984). Seither haben zahlreiche kontrollierte Studien und zwei Metaanalysen (Terman et al. 1989; Golden et al. 2005) die Wirksamkeit der Lichttherapie in der Behandlung der SAD bestätigt und auch zu weiteren Erkenntnissen über die Therapieoptimierung geführt (Kasper et al. 1989; ► 37.13, Übersicht: Richtlinien für die LT), sodass mit Ansprechraten von über 80% in selektierten Patientenpopulationen gerechnet werden kann (Terman et al. 2001).

Weitere Einsatzmöglichkeiten der Lichttherapie, z. B. Störungen der zirkadianen Rhythmik im Rahmen von Jetlag, Schichtarbeit (Burgess et al. 2002), demenziellen Zustandsbildern (Ancoli-Israel et al. 2002), Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Rybak et al. 2006), Schlafstörungen (Terman et al. 1995) und nichtsaisonalen affektiven Störungen (Benedetti et al. 2003; Wirz-Justice et al 2005) stoßen auf zunehmendes Forschungsinteresse.

37.14 Wirksamkeit

37.14.1 Wirksamkeitsstudien

Bei Anlegen strenger Kriterien fanden sich in der Metaanalyse von Terman et al. (1989) **Remissionsraten** von 67% bei SAD-Patienten mit leichter bis mittelgradiger Depression und von 40% bei SAD-Patienten mit schwerer Depression. Die Besserung depressiver Symptome setzt im Allgemeinen bereits innerhalb der ersten Behandlungswoche ein, kann aber auch erst nach vier Wochen merkbar werden.

Die Schwierigkeit, für Lichttherapiestudien eine sinnvolle Plazebokondition und ein »blindes« Studiendesign zu finden, haben Zweifel an ihrer Aussagekraft aufkommen lassen. Frühere Studien verwendeten als **Kontrollkondition** meist gedämpftes Licht mit einer Intensität von maximal 300 lux unter Verwendung gleich aussehender Lichttherapiegeräte – im Gegensatz zu 2500 lux Lichtintensität in der Verumkondition. Nachdem diese Lichtintensitäten von Patienten leicht zu unterscheiden waren, ist es fraglich, ob es hier wirklich möglich war, einen biologischen, antidepressiven Effekt von Plazeboeffekten zu unterscheiden. Neuere Studien, die z. B. negative Ionengeneratoren als Plazebokondition verwendeten, belegen jedoch eindeutig die antidepressive Wirksamkeit der Lichttherapie (Terman et al. 1998).

Ein weiteres Problem von Wirksamkeitsstudien zur Lichttherapie stellt das **Umgebungslicht** dar. Abhängig von den Wetterbedingungen kann die Intensität des Tageslichts auch an Wintertagen leicht diejenige des Lichttherapiegeräts übersteigen. Während die übliche Lichtintensität im Haushalt nicht mehr als 100 lux und am Arbeitsplatz maximal 500 lux beträgt, ist die Intensität des Tageslichts im Freien stark von Breitengrad, Jahreszeit, Tageszeit und lokalen Wetterverhältnissen abhängig und schwankt zwischen maximal 2000 lux an niederschlagsreichen Wintertagen und 10.000 lux oder mehr in direktem Sonnenschein. Dieser Umstand wurde mit einer Studie verglichen, die die Überlegenheit eines Antidepressivums über Plazebo beweisen wollte, während Antidepressiva hin und wieder auch über das Trinkwasser an alle verteilt wurden.

37.14.2 Wirksamkeitsprädiktoren

Atypische Depressionssymptome wie

- Hyperphagie,
- Hypersomnie und
- Kohlehydratheißhunger

sind mit einem guten Ansprechen assoziiert. Weitere positive Prädiktoren sind jüngeres Alter und das Fehlen einer komorbiden Persönlichkeitsstörung.

37.15 Praktische Hinweise

Allgemeine Richtlinien zur Durchführung der LT sind in der nachstehenden Übersicht zusammengefasst, die apparative Anordnung zeigt Abb. 37.2.

Richtlinien für die Lichttherapie (LT) (Burgess et al. 2002)

- LT ist die eine Therapie der ersten Wahl bei saisonal abhängiger Depression (SAD).
- Ein LT-Gerät mit fluoreszierendem Licht einer Intensität von mindestens 2500 lux ist zu empfehlen.
- Die optimale tägliche Behandlungsdosis liegt bei 10.000 lux für 30 min.
- LT-Geräte, die 2500 lux emittieren, sind wirksam, wenn die Behandlungsdauer 2 h pro Tag beträgt.
- Morgendliche Behandlungen sind wirksamer als abendliche. Mit der täglichen Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden (d. h. gleich nach dem Aufstehen). Einige Patienten profitieren auch von abendlicher LT.
- Die Mehrzahl der Patienten spricht bereits innerhalb der ersten Behandlungswoche an. In einigen Fällen kann das Ansprechen auch deutlich später, nach 2–4 Wochen, erfolgen.
- Bei ungenügendem Ansprechen nach zwei Wochen sollte die tägliche LT auf jeweils 30 min abends und morgens verdoppelt werden.
- Bei weiterhin ungenügendem Ansprechen sollte eine zusätzliche medikamentöse **antidepressive** Therapie (vorzugsweise ein selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer, SSRI) erwogen werden (Pjrek et al. 2005; Winkler et al. 2006).

37.15.1 Dosierung

Lichttherapiegeräte sollten eine Intensität von 10.000 lux in einer Distanz von 60–90 cm entwickeln können. Bei



Abb. 37.2. Lichttherapiebehandlung, apparative Anordnung

geringerer Lichtintensität ist die Behandlungszeit enssprechend zu verlängern. Lichttherapiegeräte, die in einem Augenabstand von 60 cm eine Intensität von 10.000 lux erzeugen, gelten mittlerweile als klinischer Standard. Empfohlen wird eine 30-minütige morgendliche Behandlung (Lam u. Levitt 1999). Auch Lichtintensitäten von 2500 lux sind antidepressiv wirksam, sofern sie 2 h täglich angewendet werden.

37.15.2 Behandlungszeiten

Ergebnisse von Metaanalysen zeigen klar, dass eine **morgendliche Behandlung** einer abendlichen überlegen ist. Durch eine verfeinerte Abstimmung der Behandlungszeiten auf die Position der zirkadianen Phase, bestimmt durch den jeweiligen Beginn der abendlichen Melatoninsekretion (*dim-light melatonin onset*, DLMO), können sogar Remissionsraten von bis zu 80% bei Patienten mit SAD erzielt werden. Der ideale Behandlungszeitpunkt scheint 8,5 h nach dem DLMO zu sein (Terman et al. 2001). Für klinische Zwecke ist eine zuverlässige Bestimmung der Position der zirkadianen Phase auch mithilfe der *Horne-Östberg Morningness-Eveningness Scale* möglich (Horne u. Östberg 1976). Ferner gibt es einen Online-Fragebogen mit entsprechenden Empfehlungen für eine individuell optimierte Lichttherapie (*http://www.cet.org*).

37.15.3 Handlungsanweisungen für Patienten

Da die Lichttherapie von Patienten meist zu Hause angewendet wird, sind klare Handlungsanweisungen ganz entscheidend für den Behandlungserfolg. Wichtig ist es, Patienten darüber zu informieren, dass die antidepressiven Effekte nicht anhaltend sind und dass innerhalb weniger Tage nach Unterbrechung der Behandlung mit Rückfällen gerechnet werden muss. Der antidepressive Effekt wird mit großer Wahrscheinlichkeit über das Auge vermittelt. Es muss daher sichergestellt werden, dass Licht ausreichender Intensität auf das Auge trifft. Dabei ist es nicht notwendig, direkt in die Lichtquelle zu schauen. Ideal ist ein Auftreffwinkel von 30–60°, der es den Patienten erlaubt, während der Lichttherapie zu lesen oder zu essen. Patienten sollten auch ermuntert werden, sich v. a. an sonnigeren Tagen möglichst viel im Freien aufzuhalten.

Obwohl Lichttherapie als Therapie der Wahl bei SAD gilt und obwohl langfristig die Anschaffungskosten für ein Therapiegerät niedriger sind als eine medikamentöse Therapie, gibt es bislang nur in der Schweiz einen entsprechenden Kostenersatz seitens der Krankenversicherungsträger.

37.16 Nebenwirkungen und Risiken

Lichttherapie ist **nebenwirkungsarm** und hat eine hohe Akzeptanz bei Patienten. Kopfschmerzen, Augenirritationen, Übelkeit und Agitiertheit sind meist leicht ausgeprägt und bilden sich üblicherweise spontan oder nach Dosisreduktion innerhalb kurzer Zeit vollständig zurück. Abendliche Lichttherapie kann zu Einschlafstörungen führen. In seltenen Fällen kann es zum Auftreten hypomanischer Zustandsbilder nach Lichttherapie kommen. Insgesamt ist es fraglich, ob die Nebenwirkungshäufigkeit der Lichttherapie diejenige von Plazebo übersteigt.

Für Lichttherapie gibt es **keine absolute Kontraindikation**. Ergebnisse aus Tierversuchen weisen auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Retinaschäden in Kombination mit Lithium, β-Blockern, trizyklischen Antidepressiva und Tryptophan hin. Es gibt allerdings keinerlei Hinweise für das Auftreten derartiger Interaktionen beim Menschen. Trotzdem wird empfohlen, bei Patienten mit schwer wiegenden Augenerkrankungen oder bei Patienten, die die Photosensitivität erhöhende Medikamente einnehmen, eine ophthalmologische Untersuchung vor Beginn der Lichttherapie vorzunehmen. Vorsicht ist auch bei Patienten mit Suizidalität geboten (Praschak-Rieder et al. 1997). Wie bei depressiven Patienten im Allgemeinen sind auch vor und während einer Lichttherapiebehandlung eine sorgfaltige psychiatrische Befunderhebung sowie eine Evaluierung des Therapiefortschritts unerlässlich.

37.17 Wirkmechanismus

Hypothesen über den Wirkmechanismus der Lichttherapie sind eng mit dem bisherigen Wissen über die Pathogenese der SAD verknüpft. Im Wesentlichen wurden zwei einander nicht ausschließende Theorien beforscht:

- Eine Theorie konzentriert sich auf Hinweise für eine serotonerge Dysfunktion bei SAD.
- Die zweite Theorie geht davon aus, dass Lichttherapie über eine Behebung depressionsassoziierter Biorhythmusstörungen wirkt.

Die **Serotoninhypothese der Lichttherapie** stützt sich im Wesentlichen auf Befunde, die zeigen, dass vorübergehendes Absinken des zentralen Serotonins durch Tryptophandepletion ein Wiederauftreten depressiver Symptome bei durch Lichttherapie remittierten SAD-Patienten induzieren kann (Neumeister et al. 1997). Obwohl es Hinweise für saisonale Variationen in der serotonergen Neurotransmission gibt und obwohl von einer engen Beziehung zwischen Serotonin und atypischen Depressionssymptomen ausgegangen wird (Willeit et al. 2003), ist die serotonerge Dysfunktion nicht spezifisch für die SAD.

Spezifischer für SAD sind **Theorien über Störungen der zirkadianen und jahreszeitlichen Rhythmik.** Neurone des hypothalamischen Nucleus suprachiasmaticus (SCN) haben einen intrinsischen Rhythmus von nahezu 24 h und sind die wichtigsten Zeitgeber bei Säugetieren. Diese innere Uhr wird nach dem Umgebungslicht gestellt und ist entscheidend für die Position der zirkadianen Phase. Zahlreiche Körperfunktionen wie Schlaf, Essverhalten oder hormonale Rhythmen wie die nächtliche Melatoninsekretion unterliegen einem spezifischen zirkadianen Rhythmus. Der am besten untersuchte Parameter für die Position der zirkadianen Phase ist der Beginn der hypophysären Melatoninsekretion (DLMO), der beim Menschen 1–2 h vor dem Einschlafen auftritt. Licht kann die Position der zirkadianen Phase in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Exposition verschieben: Abendliches Licht führt zu einer Phasenverlängerung (*phase delay*, d. h. DLMO findet später statt), morgendliches zu einer Phasenverkürzung (*phase advance*).

Obwohl die frühere Theorie, dass eine Verschiebung der zirkadianen Phase dem Auftreten von SAD-Symptomen zugrunde liegt, nicht bestätigt werden konnte, deuten neuere Untersuchungen darauf hin, dass die jahreszeitliche Variation der zirkadianen Phase bei SAD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gestört ist (Wehr et al. 2001). Neue Ergebnisse weisen jedenfalls auf einen engen Zusammenhang zwischen lichtinduzierten Veränderungen des sog. Phasenwinkels (dem Verhältnis zwischen DLMO und Schlafeintritt) und antidepressivem Ansprechen auf Licht hin (Terman et al. 2001).

Literatur

Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF, Marler M, Klauber MR (2002) Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. Am J Geriatr Soc 50: 282-299

Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E (2003) Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 64: 648-653

Burgess HJ, Sharkey KM, Eastman CI (2002) Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. Sleep Med Rev 6: 407-420

Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD et al (2005) The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. Am J Psychiatry 162(4): 656–662

Horne JA, Östberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol 4: 97-110

Kasper S, Rogers SL, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE (1989) Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. Arch Gen Psychiatry 46(9): 837–844

Lam RW, Levitt AJ (1999) Canadian Consensus Guidelines for the treatment of SAD. A summary of the report of the Canadian Consensus Group on SAD. Clinical and Academic Publishing, Vancouver, Canada

Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE, Wehr TA (1982) Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. Am J Psychiatry 139(11): 1496–1498
Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hebelmann B, Rao ML, Glück J, Kasper S (1997) Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during a stable response to bright light therapy. Arch Gen Psychiatry 54: 133-138
Praschak-Rieder N, Neumeister A, Hesselmann B, Willeit M, Barnas C, Kasper S (1997) Suicidal tendencies as a complication of light therapy for seasonal affective disorder: a report of three cases. J Clin Psychiatry 58(9): 389–392
Pjrek E, Winkler D, Kasper S (2005) Pharmacotherapy of seasonal affective disorder. CNS Spectr 10(8): 664–669
Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC et al (1984) Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. Arch Gen Psychiatry 41(1): 72–80
Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD (2006) An open trial of light therapy in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 67(10): 1527–1535
Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B (1989) Light therapy for seasonal affective disorder: a review of efficacy. Neuropsychopharmacology 2: 1-22
Terman M, Lewy AJ, Dijk DJ, Boulos Z, Eastman CI, Campbell SS (1995) Light treatment for sleep disorders: consensus report IV. Sleep phase and duration disturbances. J Biol Rhythms 10: 135-147
Terman M, Terman JS, Ross DC (1998) A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. Arch Gen Psychiatry 55: 875-882
Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB (2001) Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. Arch Gen Psychiatry 58: 69-75
Wehr TA, Duncan WC, Sher L et al (2001) A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. Arch Gen Psychiatry 58: 1108-1114l
Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A et al (2003) A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder. Mol Psychiatry 8(11): 942–946
Winkler D, Pjrek E, Iwaki R, Kasper S (2006) Treatment of seasonal affective disorder. Expert Rev Neurother 6(7): 1039–1048
Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, Wu JC (2005) Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. Psychol Med 35(7): 939–944

Transkranielle Magnetstimulation

Michael Landgrebe, Göran Hajak
und Peter Eichhammer

37.18 Technische und neurobiologische Grundlagen

37.18.1 Wirkmechanismus

Die Methode der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) basiert auf dem Prinzip der **elektromagnetischen Induktion**. Durch eine Kondensatorentladung induziert, durchfließt kurzzeitig ein hochamperiger Strom die Behandlungsspule und erzeugt dabei ein quer zum Stromfluss ausgerichtetes transientes Magnetfeld mit einer Wirkdauer von ca. 250 µs. Dieses Magnetfeld durchdringt die Schädelkalotte fast verlustfrei und erzeugt in darunter befindlichen kortikalen Strukturen einen sekundären Stromfluss, der bei entsprechender Intensität zur Depolarisation von Neuronen führt. Die physiologisch wirksame Eindringtiefe des Magnetfelds ist aufgrund des exponentiellen Abfalls der Stärke des Magnetfelds mit zunehmendem Abstand von der Behandlungsspule auf wenige Zentimeter (2–3 cm) begrenzt.

Diese beiden Eigenschaften des Magnetfelds – hervorragende Penetration der Schädelkalotte und schneller Wirkabfall – bestimmen zunächst die neurobiologischen Eigenschaften der Methode und ermöglichen eine – wenn auch primär auf kortikale Areale begrenzte – **fokale Wirkung der TMS**. Die Zytoarchitektur des Gehirns ermöglicht die weiterführende Modulation subkortikaler Strukturen infolge transsynaptischer Erregung kortikosubkortikaler Regelkreise. Die schnelle Transienz des applizierten Magnetfelds ermöglicht eine frequenzabhängige Stimulation, ein wesentliches Charakteristikum des Verfahrens, das eine selektive Erregung oder Hemmung kortikaler Areale in Abhängigkeit von hochfrequenten bzw. niederfrequenten Stimulationsarten erlaubt.

Diese technikimmanenten Eigenschaften der TMS bilden jene Eckpunkte, die die Wirkqualitäten der Methode definieren. Die Fokalität der Wirkung betont zugleich die Bedeutung des gewählten Stimulationsorts. Während die Wahl des Stimulationsgebiets entscheidet, welche kortikalen Netzwerke moduliert werden, beeinflusst die Wahl der Stimulationsfrequenz die Art, wie sie moduliert werden. Die Stimulationsstärke kann dabei das räumliche Ausbreitungsmuster der Aktivierung über eine intensitätsabhängige Erregung kortikaler Projektionsneurone noch weiter modifizieren.

37.18.2 Neurobiologische Effekte

Hierdurch begründen sich das Potenzial sowie die Komplexität des Verfahrens. Während die biologische Wirkung eines Psychopharmakons in erster Linie durch seine strukturchemische Eigenschaft definiert ist, ermöglicht die Wahl von Stimulationsort, Frequenz und Intensität bei der TMS eine hohe Varianz an unterschiedlichen biologischen Wirkqualitäten. Neurobiologische Befunde an Tier und Mensch müssen deshalb vor dem Hintergrund dieser bestimmenden Einflussparameter bewertet werden. Generell führt TMS zu einer Reihe **neuroendokriner Veränderungen** sowie zu **Veränderungen in der Neurotransmission** (Gur et al. 2000). Im Tierversuch bewirkt TMS zudem eine Abschwächung der stressinduzierten HPA-Aktivität (HPA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System), ohne die hippokampale Neuroneogenese zu beeinflussen (Keck et al. 2000).

Die markantesten neurobiologischen Effekte der TMS zeigen sich jedoch in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz: Hochfrequente TMS führt zu einer Erhöhung des Dopamin-Turnover in mesolimbischen und mesostriatalen Gehirnarealen (Keck et al. 2002; Strafella et al. 2001). Diese Wirkung konnte sowohl beim Tier als auch beim Menschen mittels funktionell-bildgebender Untersuchungen dokumentiert werden. Niederfrequente TMS führt zu einer Verminderung der synaptischen Aktivität in kortikalen sowie subkortikalen Strukturen (Siebner et al. 2003).

37.19 Therapeutische Indikationen und Wirksamkeitsnachweis

Therapeutisch kann die TMS eingesetzt werden zur Behandlung so verschiedener Krankheiten wie
- Depressionen (Burt et al. 2002; Martin et al. 2002; Padberg u. Möller 2003; Couturier 2005),
- akustische Halluzinationen (Hoffman et al. 2005) und Negativsymptomatik im Rahmen schizophrener Erkrankungen (Jin et al. 2006),
- Angst- und Panikstörungen (Zwanzger et al. 2002),
- posttraumatische Belastungsstörungen (Cohen et al. 2004),
- Zwangsstörungen (Mantovani et al. 2006) und
- Abhängigkeitssyndrome (Eichhammer et al. 2003a).

Die jeweiligen Evidenzlagen der einzelnen Behandlungsdiagnosen sind in ◘ Tab. 37.1 zusammengestellt. Sie ergeben sich aufgrund der Bewertung der publizierten Studien gemäß den Richtlinien der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung (*www.aezq.de*).

Die größte Erfahrung in der Behandlung psychischer Erkrankungen liegt für die **hochfrequente Stimulation** (Stimulationsfrequenzen zwischen 5–20 Hz) **depressiver**

Tab. 37.1. Behandlungsindikationen der TMS bei neuropsychiatrischen Erkrankungen

Indikation	Stimulationsparameter	Evidenzgrad
Major depression, therapieresistent (»*add-on*")	Überwiegend hochfrequente, linkshirnige Stimulation	I a
Manie	Hochfrequente rechtsseitige Stimulation	I b
Schizophrenie	Niederfrequente temporale Stimulation (akustische Halluzinationen) hochfrequente Stimulation (Negativ-Symptomatik)	I b
Zwangsstörung	Niederfrequente Stimulationsverfahren, zumeist rechtshirnig	II b
PTBS	Niederfrequent, sowohl rechts- als auch linkshirnig	II b
Angststörungen	Niederfrequente Stimulationsverfahren	IV
Zentraler Tinnitus	Niederfrequente temporale Stimulation	II b
Dissoziative Störung	Hochfrequente Stimulation mit unterschiedlicher Stimulationsstärke	IV
Essstörung	Hochfrequente Stimulation	IV
Zentrale Schmerzsyndrome	Nieder- und hochfrequente Stimulationsverfahren	II b
Bewegungsstörung	Nieder- und hochfrequente Stimulationsverfahren	II a
Epilepsie	Niederfrequente Stimulationsverfahren	I b

PTBS posttraumatische Belastungsstörung
I a Evidenz aufgrund von Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien
I b Evidenz von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II a Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisation
II b Evidenz aufgrund von mindestens einer anderen Art von gut angelegter, quasiexperimenteller Studie
III Evidenz aufgrund gut angelegter, nichtexperimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV Evidenz aufgrund von Berichten der Expertenausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Störungen vor (Padberg u. Möller 2003). Die Begründung für eine hochfrequente Behandlung liegt in der Vorstellung einer Aktivierung hypometaboler präfrontaler Areale, die funktionell-bildgebend bei Depressionen dokumentiert wurden, und erklärt, weshalb der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) als Stimulationsort gewählt wurde. Zur TMS-Behandlung als **Add-on-Therapie** bei depressiven Störungen liegen derzeit mehrere Metaanalysen vor (Burt et al. 2002; Martin et al. 2002; Couturier 2005). Für leichte bis moderate depressive Erkrankungen konnte eine Wirksamkeit des Verfahrens aufgezeigt werden (Burt et al. 2002; Martin et al. 2002). **Prädiktoren** für ein Ansprechen auf TMS sind hierbei ein jüngeres Alter des Patienten und ein niedriger Grad der bisherigen Behandlungsresistenz (Fregni et al. 2006).

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit Vergleichsuntersuchungen zur **Elektrokrampftherapie** (EKT, ► 37.1ff), welche bei nichtwahnhaften Depressionen TMS und EKT als gleichwertig in ihrer therapeutischen Wirkung beschreiben, hingegen eine Überlegenheit der EKT bei schweren psychotischen Depressionen belegen (Grunhaus et al. 2000).

Eine Ursache für die geringere Wirksamkeit der TMS bei wahnhaften Depressionen könnte in einer Erhöhung der dopaminergen Neurotransmission liegen. Dieser neurobiologische Effekt würde wiederum begründen, weshalb sich in kontrollierten Studien die Behandlung adynamanhedonischer Symptome bei schizophrenen Patienten mittels hochfrequenter TMS-Stimulation wiederholt als therapeutisch wirksam erwies (Rollnik et al. 2000; Yu et al. 2002). Eine Erhöhung des Dopamin-Turnover im Bereich des ventralen Striatum (Nucleus accumbens) könnte zudem neue Indikationsgebiete in der Behandlung süchtigen Verhaltens (Craving) bei Abhängigkeitserkrankungen erschließen (Eichhammer et al. 2003a), aber auch beim so genannten »Food-Craving« im Rahmen von Essstörungen zeigte sich TMS wirksam (Uher et al. 2005).

Die **niederfrequente TMS-Stimulation** (Stimulationsfrequenzen zwischen 0,3 und 1 Hz) wird vorwiegend in der Behandlung psychischer Erkrankungen angewandt, die sich durch eine kortikale Aktivitätssteigerung auszeichnen. Am erfolgreichsten erscheint derzeit die Behandlung **akustischer Halluzinationen** schizophrener Patienten über dem temporalen Kortex (Hoffman et al. 2005). In Analogie zur Behandlung akustischer Halluzinationen scheinen auch Patienten mit **chronischem Tinnitus** von einer niederfrequenten TMS-Therapie zu profitieren (Eichhammer et al. 2003b; Langguth et al. 2003).

Weitere psychische Erkrankungen, bei denen Studien mit niederfrequenter TMS-Stimulation vorliegen, sind
- Zwangsstörungen (Mantovani et al. 2006),
- PTBS (Grisaru et al. 1998; Cohen et al. 2004) sowie
- Epilepsien (Cantello et al. 2007).

Ebenfalls wurde berichtet über einen Einsatz der TMS in der Behandlung von
- Angststörungen (Zwanzger et al. 2002),
- Manien (Saba et al. 2004),
- Essstörungen (Uher et al. 2005) sowie
- chronischen Schmerzsyndromen (Lefaucheur 2006) und
- Bewegungsstörungen (Tyvaert et al. 2006).

Generell sind derzeit nur Kurzzeiteffekte der TMS für den Zeitraum weniger Wochen belegt, Studien zur Evaluation von Langzeiteffekten unter einer TMS-Erhaltungstherapie sind geplant.

Box

Ein Wirksamkeitsnachweis für die hochfrequente TMS-Behandlung im Rahmen einer Add-on-Therapie bei leichten und moderaten therapieresistenten depressiven Erkrankungen liegt vor. Eine anfängliche starke Assoziation der TMS mit der biophysikalisch verwandten EKT fokussierte zunächst die Entwicklung des Verfahrens auf die Therapie depressiver Symptome. Die zunehmende Einsicht in die Unterschiede beider Verfahren sowie neue Erkenntnisse über TMS-induzierte neurobiologische Prozesse eröffnen nicht nur ein besseres Verständnis hinsichtlich der Wirkqualitäten dieser Methode, sondern erschließen neue Indikationsgebiete in der Psychiatrie.

37.20 Praktische Hinweise

Zur **Sicherung der Qualität** des noch neuartigen Verfahrens TMS wurde zwischenzeitlich eine Konsensusempfehlung der führenden Zentren des deutschsprachigen Raums erarbeitet, in welcher der therapeutische Einsatz bei psychiatrischen Erkrankungen behandelt wird. Darin wird die klinische Anwendung des Verfahrens nur durch in der TMS erfahrene Ärzte unter strenger Evaluation der Therapieeffekte und Nebenwirkungen empfohlen.

Ein Beispiel eines **Behandlungssettings** findet sich in Abb. 37.3. Die Behandlung erfolgt in täglichen Sitzungen von jeweils einer halben bis einer Stunde Dauer über den Zeitraum von 2–3 Wochen, wobei sich der Ort der Stimulation wie auch Frequenz und Anzahl der Stimuli nach der zu behandelnden Erkrankung richtet. Eine allgemeine Empfehlung bezüglich der zu benutzenden Stimulationsparameter, -intensitäten und -orte kann jedoch aufgrund der derzeit noch unzureichenden Datenlage in der Behandlung der verschiedenen Erkrankungen nicht gegeben werden. Dies sollte jeweils individuell durch einen in der TMS-Behandlung erfahrenen Arzt entschieden werden.



Abb. 37.3. Beispiel eines Behandlungssettings mit Platzierung der TMS-Spule über dem linken dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC)

37.21 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die TMS ist ein **eher nebenwirkungsarmes** Verfahren. Die einzige ernsthafte Komplikation der TMS besteht in der **Auslösung eines epileptischen Anfalls.** Die Genese TMS-induzierter epileptischer Anfälle wird entscheidend von der Stimulationsintensität, Frequenz und Stimuluszahl bestimmt. Entsprechende Sicherheitsrichtlinien ermöglichen seit Jahren eine diesbezüglich problemlose Anwendung der Methode (Wassermann 1998). Sonstige Nebenwirkungen sind eine durch die Stimulation induzierte passagere lokale Muskelkontraktion sowie unter der Behandlung auftretende Kopfschmerzen, die auf Analgetika gut ansprechen und sich rasch zurückbilden. Negative Auswirkungen auf neuropsychologische Parameter konnten beim Menschen unter TMS-Behandlung nicht beobachtet werden.

Absolute Kontraindikationen der TMS sind magnetisierbare Metallimplantate im Kopf, erhöhter intrakranieller Druck sowie kardiale Schrittmacher und implantierte Pumpensysteme, die in ihrer Funktion durch das Magnetfeld gestört werden können. **Relative Kontraindikationen** sind eine Schwangerschaft sowie eine positive Anamnese epileptischer Anfälle.

Literatur

Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA (2002) Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a metaanalysis. Int J Neuropsychopharmacol 5: 73–103

Cantello R, Rossi S, Varrasi C et al (2007). Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. Epilepsia 48(2): 336–374

Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 161: 515–524

Couturier JL (2005) Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatry Neurosci 30(2): 83–90

Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, Hajak G (2003a) High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. J Clin Psychiatry 64: 951–953

Eichhammer P, Langguth B, Marienhagen J, Kleinjung T, Hajak G (2003b) Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. Biol Psychiatry 54: 862–865

Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M et al (2006) Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. Int J Neuropsychopharmacol 9(6): 641–654

Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z (1998) Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. Biol Psychiatry 44: 52–55

Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E (2000) Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. Biol Psychiatry 47: 314–324

Gur E, Lerer B, Dremencov E, Newman ME (2000) Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. Neuroreport 11: 2925–2929

Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Boutros NN, Wu YT, Carroll K, Krystal JH (2005) Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. Biol Psychiatry 58(2): 97–104

Jin Y, Potkin SG, Kemp AS et al (2006) Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. Schizophr Bull 32(3): 556–561

Keck ME, Sillaber I, Ebner K et al (2000) Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. Eur J Neurosci 12: 3713–3720

Keck M, Welt T, Muller M et al (2002) Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. Neuropharmacology 43: 101

Langguth B, Eichhammer P, Wiegand R, Marienhegen J, Maenner P, Jacob P, Hajak G (2003) Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of 4 weeks treatment. Neuroreport 14: 977–980

Lefaucheur JP (2006) The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. Neurophysiol Clin 36(3): 117–124

Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S (2006) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). Int J Neuropsychopharmacol 9: 95–100

Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, Gironell A (2002) Transcranial magnetic stimulation for treating depression. Cochrane Database Syst Rev: CD003493

Padberg F, Moller HJ (2003) Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression? CNS Drugs 17: 383–403

Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H et al (2000) High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. Neuroreport 11: 4013–4015

Saba G, Rocamora JF, Kalalou K, Benadhira R, Plaze M, Lipski H, Januel D (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment of mania: a case series of eight patients. Psychiatry Res. 128(2): 199–202

Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB et al (2003) Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. Brain 126: 1–16

Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A (2001) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. J Neurosci 21: RC157

Tyvaert L, Houdayer E, Devanne H, Monaca C, Cassim F, Deraambure P (2006) The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on dystonia: a clinical and pathophysiological approach. Neurophysiol Clin 36(3): 135–143

Uher R, Yoganathan D, Mogg A et al (2005) Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. Biol Psychiatry 58: 840–842

Wassermann EM (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108: 1–16

Yu HC, Liao KK, Chang TJ, Tsai SJ (2002) Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. Am J Psychiatry 159: 494–495

Zwanzger P, Minov C, Ella R et al (2002) Transcranial magnetic stimulation for panic. Am J Psychiatry 159: 315–316

Vagusnervstimulation

Astrid Zobel

Bei der Behandlung psychischer Störungen haben Methoden zur Stimulation des Nervensystems im Zuge der technischen Entwicklung immer mehr an Relevanz gewonnen. Ebenso wie die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Methoden der Elektrokrampftherapie und der transkraniellen Magnetstimulation basiert die Vagusnervstimulation (VNS) auf dem Prinzip der physikalischen Modulation der Nervenzellaktivität.

37.22 Neurobiologische Grundlagen

Grundlage dieser Behandlungsmethode ist die funktionelle Anatomie des **Nervus vagus**, die einen Zugang zu tieferliegenden Hirnstrukturen ermöglicht. Der paarig angelegte Vagusnerv ist in seinem zervikalen Abschnitt durch seine Lage in der Gefäßnervenscheide relativ gut zugänglich und führt hier zum überwiegenden Teil afferente Fasern, die enterozeptive Informationen aus der Peripherie zum Gehirn leiten. Diese Fasern werden in verschiedenen Kernen des Hirnstamms, v. a. im Nucleus tractus solitarii, verschaltet. Von hier existieren zahlreiche aszendierende Projektionen, z. B. zum Locus coeruleus (LC) und den Raphekernen, den Ursprungsgebieten noradrenerger und serotonerger Bahnen. Von den pontinen und mesenzephalen Kernen bestehen meist polysynaptische Verbindungen zu limbischen Strukturen wie Amygdala und Hippokampus, zu Thalamus und Hypothalamus sowie zu kortikalen Arealen wie dem präfrontalen Kortex (Henry 2002).

Diese Regionen sind in **stressassoziierte emotionale und kognitive Funktionen** und die Verhaltenssteuerung involviert und zeigen funktionelle und teilweise auch strukturelle Normabweichungen bei affektiven Störungen und Angsterkrankungen. So steht eine Zunahme der neuronalen Aktivität im Locus coeruleus in Zusammenhang mit dem verstärkten Auftreten von psychischen und somatischen Angstreaktionen. Die Stimulation des Vagusnervs durch Nahrungsaufnahme oder tiefe Atemzüge hat dagegen relaxierende Effekte, erklärbar durch die inhibierenden Projektionen zum LC (Zagon 2001).

Die experimentell herbeigeführte chronische Stimulation des Vagusnervs induziert ähnliche Veränderungen des Befindens und Verhaltens und beeinflusst möglicherweise die Perzeption und Interpretation externer Informationen (Zagon 2001). Die Möglichkeit einer relativ direkten, therapeutisch durchführbaren Modulation von Affekt und Verhalten über den zentripetalen Informationsfluss des Vagusnervs zu relevanten zerebralen Strukturen impliziert daher neue therapeutische Optionen bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen.

37.23 Praktische Hinweise

Die technische Umsetzung wurde möglich durch die Entwicklung eines programmierbaren **Pulsgenerators**, der im Rahmen eines kurzen operativen Eingriffs subkutan in die linke Brustwand implantiert wird. Die derzeit verwendeten Geräte gleichen in Form und Größe herkömmlichen Herzschrittmachern. Die Transmission der generierten Impulse erfolgt über ein subkutan verlaufendes bipolares Kabel, dessen spiralförmige Elektroden direkt am Vagusnerv in seinem zervikalen Abschnitt angebracht werden. Aufgrund der asymmetrischen Anlage des Vagusnervs erfolgt die Applikation der Elektroden bevorzugt am linken Vagusnerv, der im Gegensatz zum rechten keine Verbindung zu den kardialen Vorhöfen und damit keinen Einfluss auf die Steuerung der Herzaktion hat. Mittels computergestützter Telemetrie können verschiedene Stimulationsparameter wie Stromstärke, Frequenz, Puls- und Intervalldauer usw. ohne weiteren invasiven Eingriff variiert und individuell angepasst werden (Abb. 37.4 und 37.5).



Abb. 37.4. VNS-Therapiesystem™ (Cybertronics Inc., Houston, TX). Programmierbarer Pulsgenerator (Modell 102) von der Größe einer Taschenuhr und bipolares Kabel mit zirkumneuraler bipolarer Elektrode, bestehend aus Anker-, Plus- und Minuselektrode (Modell 302). Die Batterielebenszeit beträgt 8–12 Jahre. (©Cybertronics Inc., Houston, TX, mit freundlicher Genehmigung)

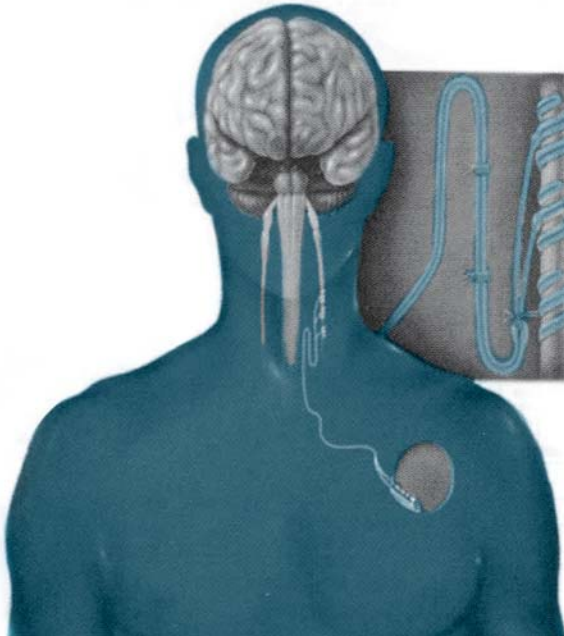


Abb. 37.5. Schematische Darstellung des implantierten VNS-Therapiesystems[TM]. Der Pulsgenerator wird mithilfe einer Inzision entlang der vorderen Axillarfalte in die linke Brustwand implantiert. Zur Präparation des Vagusnervs und Anbringung der Elektrode erfolgt eine zweite Inzision entlang des vorderen Randes des M. sternocleido mastoideus. Das Kabel wird nach subkutaner Tunnelung mit dem Generator verbunden. Der Eingriff erfordert abhängig vom Operateur eine lokale Anästhesie oder Vollnarkose. (©Cybertronics Inc., Houston, TX, mit freundlicher Genehmigung)

37.24 Indikationen

Nach tierexperimenteller Entdeckung der antikonvulsiven Wirkung von VNS erfolgte 1988 die erste therapeutische Anwendung bei Patienten mit therapieresistenten Formen der Epilepsie. In der Zwischenzeit liegen Erfahrungen bei mehr als 16.000 Patienten vor. Häufig kann eine Anfallsreduktion – selten jedoch Anfallsfreiheit – bei insgesamt guter Verträglichkeit erreicht werden.

Für die Anwendung der VNS bei psychiatrischen Störungen war die Beobachtung wegweisend, dass psychopathologische Veränderungen wie **depressive Verstimmung, Gereiztheit und Affektlabilität** bei Patienten mit Epilepsie durch Stimulation des Vagusnervs unabhängig von der erreichten Anfallskontrolle reduziert wurden (Harden et al. 2000; Elger et al. 2000). Zudem zeigten sowohl tierexperimentelle als auch humane neurochemische Untersuchungsbefunde des Liquors, dass VNS zur Steigerung der noradrenergen, serotonergen und GABAergen Transmission führt, vergleichbar den Effekten antidepressiv wirkender Psychopharmaka (Ben-Menachem et al. 1995). Mithilfe von PET-Untersuchungen wurde darüber hinaus bei Patienten mit Epilepsie nachgewiesen, dass VNS in wesentlichen limbischen Strukturen zu Veränderungen von zerebraler Perfusion und zerebralem Metabolismus führt (Henry et al. 1998), wie sie auch unter erfolgreicher antidepressiver Medikation beobachtet wurden. Kürzlich wurde die Reduktion der Immobilitätszeit im forcierten Schwimmtest bei VNS-behandelten Ratten als weiterer Hinweis auf eine antidepressive Wirkung der VNS gewertet (Krahl et al. 2004).

Auf der Basis dieser Befunde erfolgten ab 1998 die ersten Anwendungen bei Patienten mit **therapieresistenter Depression** (TRD).

Bisher liegen Ergebnisse von zwei Studien vor, einer offenen Pilotstudie (D01) und einer multizentrischen randomisierten, kontrollierten Studie (D02). In beiden Studien wurde VNS als Add-on-Therapie zu einer in den ersten drei Monaten konstant gehaltenen antidepressiven Medikation angewandt. In die D01-Studie wurden 60 Patienten mit TRD eingeschlossen. Am Ende der so genannten Akutphase von drei Monaten hatten 30,5% der Patienten respondiert (mindestens 50%ige Reduktion im HAM-D_{28}-Gesamtwert), 15,3% erreichten einen HAM-D_{28}-Gesamtwert von höchstens 10 Punkten und erfüllten damit das Kriterium für Remission (Rush et al. 2000; Sackeim et al. 2001b). In der **Langzeitverlaufsbeobachtung** waren die Ergebnisse noch besser: Nach einem Jahr bzw. zwei Jahren erfüllten 44,1% bzw. 42,4% der Patienten die Response-Kriterien, 27,1% bzw. 22,0% hatten eine Remission erreicht (Nahas et al. 2005). Die Verträglichkeit war insgesamt gut. Zu Behandlungsbeginn häufiger auftretende Nebenwirkungen waren Heiserkeit und Stimmveränderungen während der 30 s andauernden Stimulationsphasen. Gelegentlich traten Halsschmerzen auf, selten Dyspnoe.

Es folgte eine multizentrische doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (D02) mit sonst unverändertem Design. 235 Patienten wurde ein Stimulator implantiert, jedoch nur die Patienten der Verumgruppe erhielten in der Akutstudie (drei Monate) tatsächlich eine Stimulation. Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurde der Stimulator in dieser ersten Studienphase nicht eingeschaltet. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab bei einer Response-Rate von 15,2% in der Verumgruppe und 10,0% in der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied (Rush et al. 2005a). Als mögliche Ursachen für dieses Ergebnis wurde von den Autoren eine zu geringe Stimulationsintensität (durchschnittlich nur 0,75 mA), ein zu kleiner Stichprobenumfang bzw. eine zu kurze Beobachtungszeit aufgeführt.

Ermutigender waren die Ergebnisse der offenen Langzeitbeobachtung von 205 Patienten, in der nun auch die ursprüngliche Kontrollgruppe VNS erhielt. Die Response-Rate stieg nach einem Jahr auf 27,2%, die Remissionsrate auf 15,8% an (Rush et al. 2005b). Der Post-hoc-Vergleich mit einem ähnlichen Patientenkollektiv unter Standardbehandlung (*treatment as usual*) ergab ein signifikant besseres Ergebnis für die VNS-Patienten (George et al. 2005).

Patienten mit therapieresistenter Depression scheinen also am ehesten von einer **langfristigen VNS-Therapie** zu profitieren. Dies zeigt auch eine Analyse der Verlaufsbeobachtung aller Patienten, die nach drei- bzw. zwölfmonatiger VNS eine mindestens 50%ige Symptomreduktion erfahren hatten. Die einmal eingetretene Besserung war je nach Betrachtungszeitraum bei 61,1% bis 78,8 % der Patienten über die bisher erfassten zwei Jahre stabil (Sackeim et al. 2007).

Box

Einen aktuellen Überblick über die bisherigen Studien geben Nemeroff et al. (2006) und Nahas et al. (2006). Die Ergebnisse einer weiteren offenen multizentrischen Studie in Europa mit 74 Patienten (D03) werden in Kürze publiziert werden. Vorläufige Auswertungen weisen auf eine noch höhere Erfolgsrate als in D01 und D02 hin. Allerdings muss einschränkend bemerkt werden, dass alle bisherigen positiven Ergebnisse in offenen Studien erzielt wurden. Der Wirksamkeitsnachweis von VNS in doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien muss noch erbracht werden.

37.25 Wirkmechanismus

VNS führt wahrscheinlich zu einer **veränderten neuronalen Aktivität in tiefen Hirnregionen** und moduliert limbisch-thalamokortikale sowie limbisch-striatal-pallidal-thalamische Schaltkreise, deren Konnektivität bei Depression gestört ist. Mithilfe bildgebender Verfahren wurden bei depressiven Patienten im Verlauf der VNS **Veränderungen von Perfusion bzw. Metabolismus** in depressionsrelevanten Strukturen nachgewiesen. So konnten die Autoren in einer Gruppe von zwölf Patienten nach vierwöchiger VNS einen Anstieg der regionalen Durchblutung (rCBF) im linken Gyrus frontalis medialis (BA 46) beobachten, während in den Bereichen von subgenualem und anteriorem Zingulum, Hippokampus, Amygdala, Thalamus, Basalganglien und Hirnstamm eine Reduktion des rCBF auftrat (Zobel et al. 2005). Vergleichbare Perfusionsveränderungen zeigten sich auch unter einer erfolgreichen antidepressiven pharmakologischen Therapie und sind möglicherweise entscheidend für den Behandlungserfolg (Mayberg 2003).

Befunde von Nahas und Kollegen bei neun Patienten in einem fMRI-Design mit seriellen Messungen weisen ebenfalls in diese Richtung: VNS war in dieser Studie assoziiert mit einer von der klinischen Response abhängigen Deaktivierung im ventromedialen präfrontalen Kortex (Nahas et al. 2007). Einen Überblick über weitere bildgebende Studien geben Chae et al. (2003). Sie fassen zusammen, dass bisherige Untersuchungen zu VNS frequenz- und dosisabhängige kurz- und langfristige Veränderungen in depressionsassoziierten Hirnregionen zeigen.

Neben Hirnperfusion und -metabolismus wurden **weitere depressionsassoziierte biologische Parameter** untersucht. Carpenter et al. stellten nach dreimonatiger VNS-Add-on-Behandlung einen signifikanten Anstieg von Homovanillinsäure im Liquor fest, jedoch keine Veränderung der Konzentrationen von Noradrenalin, Serotonin, MHPG (Methoxyhydroxyphenylglykol) oder GABA (Carpenter et al. 2004). In weiteren Studien wurde ein Anstieg der Plasmakonzentration verschiedener pro- und antiinflammatorischer Zytokine (Corcoran et al. 2005) und eine Normalisierung der CRH-induzierten ACTH-Sekretion (O'Keane et al. 2005) beobachtet, während keine Veränderung der Serumkonzentration des BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) gezeigt werden konnte (Lang et al. 2006). Außerdem wurden elektrophysiologische Veränderungen im Behandlungsverlauf sowie eine signifikante Veränderung der Schlafarchitektur beschrieben (Bajbouj et al. 2007; Neuhaus et al. 2006; Armitage et al. 2003).

37.26 Ausblick

Die offenen Studien zur VNS-Add-on-Behandlung bei Depression zeigten in einem schwer und chronisch erkrankten Patientenkollektiv insbesondere in der Langzeitanwendung gute Ergebnisse, die durch klassische Therapieoptionen einschließlich EKT nicht erreicht werden. Allerdings konnte in der bisher einzigen kontrollierten Studie kein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden. Eine Reihe von neurobiologischen Studien weist zwar auf einen spezifischen Wirkmechanismus hin, der die weitere Untersuchung und Prüfung dieser innovativen Methode rechtfertigt. Es sind aber weitere kontrollierte klinische Studien und Kosten-Nutzen-Analysen erforderlich, um klare Indikationsregeln definieren und potenzielle Responder charakterisieren zu können.

VNS wurde im Juli 2005 von der FDA als langfristige Add-on-Therapie bei Patienten mit einer *major depressive episode* im Rahmen einer chronischen oder rezidivierenden Depression, die auf mindestens vier adäquate antidepressive Behandlungsversuche nicht angemessen angesprochen haben, zugelassen. Für Europa wurde im März 2001 von der KEMA NV das CE-Zeichen für die Vermarktung des Stimulationssystems zur Behandlung von Depressionen erteilt. Dies entspricht nicht der Zulassung nach Prüfung von Effektivität und Effizienz. Eine Kostenübernahme durch die Kostenträger in Deutschland erfolgt bisher ausschließlich im Rahmen von spezifisch begründeten Einzelanträgen. Trotz der Erfolg versprechenden Ergebnisse in offenen Studien ist die VNS zur breiten klinischen Anwendung bei TRD bisher noch nicht ausgereift.

Neben den bisher beschriebenen Indikationen wird derzeit auch die Anwendbarkeit von VNS bei weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen untersucht. Aufgrund der neuroanatomischen Projektionen des Vagusnervs werden auch Effekte auf Kognition und Gedächtnis, Schmerzempfinden und Appetitregulation erwartet. Die Ergebnisse erster Studien bei Patienten mit **M. Alzheimer** lassen auf einen positiven Effekt der VNS auf kognitive Funktionen, Stimmung, Alltagskompetenzen und Lebensqualität in dieser Patientengruppe hoffen (Sjogren et al. 2002; Merrill et al. 2006). Auch die Schmerzempfindung scheint durch VNS beeinflusst zu werden (Borckardt et al. 2005). Möglicherweise bestehen günstige Effekte der VNS auf **Migräne- und andere Schmerzzustände** (Mauskop 2005; Hord et al. 2003). VNS verändert außerdem das **Essverhalten** und das Verlangen nach Süßigkeiten (Bodenlos et al. 2007), was die Anwendung bei Patienten mit Essstörungen und Gewichtsproblemen aussichtsreich erscheinen lässt.

Literatur

Armitage R, Husain M, Hoffmann R, Rush AJ (2003) The effects of vagus nerve stimulation on sleep EEG in depression. A preliminary report. J Psychosom Res 54: 475–482
Bajbouj M, Gallinat J, Lang UE et al (2007) Motor cortex excitability after vagus nerve stimulation in major depression. J Clin Psychopharmacol 27: 156–159
Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T et al (1995) Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. Epilepsy Res 20: 221–227
Bodenlos JS, Kose S, Borckardt JJ, Nahas Z, Shaw D, O'Neil PM, George MS (2007) Vagus nerve stimulation acutely alters food craving in adults with depression. Appetite 48: 145–153
Borckardt JJ, Kozel FA, Anderson B, Walker A, George MS (2005) Vagus nerve stimulation affects pain perception in depressed adults. Pain Res Manag 10: 9–14
Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA, Anderson GM, Regenold WT, Labiner DM, Price LH (2004) Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients. Biol Psychiatry 56: 418–426
Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, George MS (2003) A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). J Psychiatr Res 37: 443–455
Corcoran C, Connor TJ, O'Keane V, Garland MR (2005) The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in humans: a preliminary report. Neuroimmunomodulation 12: 307–309
Dorr AE, Debonnel G (2006) Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. J Pharmacol Exp Ther 318: 890–898
Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE (2000) Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. Epilepsy Res 42: 203–210
George MS, Rush AJ, Marangell LB et al (2005) A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 58: 364–373
Henry TR (2002) Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. Neurology 59: S3–14
Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL (1998) Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. Epilepsia 39: 983–990
Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK (2003) The effect of vagus nerve stimulation on migraines. J Pain 4: 530–534
Krahl SE, Senanayake SS, Pekary AE, Sattin A (2004) Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in a rat model of antidepressant action. J Psychiatr Res 38: 237–240
Lang UE, Bajbouj M, Gallinat J, Hellweg R (2006) Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. Psychopharmacology (Berl) 187: 56–59
Mauskop A (2005) Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. Cephalalgia 25: 82–86
Mayberg HS (2003) Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. Br Med Bull 65: 193–207
Merrill CA, Jonsson MA, Minthon L et al (2006) Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: additional follow-up results of a pilot study through 1 year. J Clin Psychiatry 67: 1171–1178
Nahas Z, Marangell LB, Husain MM et al (2005) Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. J Clin Psychiatry 66: 1097–1104
Nahas Z, Burns C, Foust MJ, Short B, Herbsman T, George MS (2006) Vagus nerve stimulation (VNS) for depression: what do we know now and what should be done next? Curr Psychiatry Rep 8: 445–451
Nahas Z, Teneback C, Chae JH et al (2007) Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacology 32(8):1649–1660
Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE et al (2006) VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. Neuropsychopharmacology 31: 1345–1355
Neuhaus AH, Luborzewski A, Rentzsch J, Brakemeier EL, Opgen-Rhein C, Gallinat J, Bajbouj M (2006) P300 is enhanced in responders to vagus nerve stimulation for treatment of major depressive disorder. J Affect Disord 100(1-3): 123–128
O'Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C (2005) Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. Biol Psychiatry 58(12): 963–968
Rush AJ, George MS, Sackeim HA et al (2000) Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. Biol Psychiatry 47: 276–286
Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA et al (2005a) Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. Biol Psychiatry 58: 347–354
Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB et al (2005b) Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. Biol Psychiatry 58: 355–363
Sackeim HA, Rush AJ, George MS et al (2001) Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. Neuropsychopharmacology 25: 713–728
Sackeim HA, Brannan SK, John RA, George MS, Marangell LB, Allen J (2007) Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNSTM). Int J Neuropsychopharmacol (Epub ahead of print)
Sjogren MJ, Hellstrom PT, Jonsson MA, Runnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E (2002) Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. J Clin Psychiatry 63: 972–980

Zagon A (2001) Does the vagus nerve mediate the sixth sense? Trends Neurosci 24: 671–673

Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H et al (2005) Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. Psychiatry Res – NeuroImaging 139: 165–17

Klinische Psychopharmakotherapie

38 Organische Störungen, Demenzen

Marion M. Lautenschlager, Nicola T. Lautenschlager und Hans Förstl

38.1 Überblick

Das Primat bei organischen Störungen ist die Diagnostik der Grunderkrankung und, wenn möglich, die kausale Therapie derselben. Die Therapie kann je nach Diagnose von einem vollständig kurativen Ansatz bis hin zur palliativen Verlangsamung der Krankheitsprogression und Linderung der Primärsymptomatik bzw. Hilfen zur Kompensation eingetretener Defizite reichen. Die symptomorientierte Psychopharmakotherapie hat hierbei ein breites Anwendungsspektrum, muss jedoch dabei innerhalb der spezifischen Rahmenbedingungen der jeweiligen kausalen Therapie vermeiden, durch **neu eingebrachte Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen** den Behandlungserfolg zu gefährden.

Ein Beispiel hierfür ist der Einsatz von Antipsychotika in der Therapie von L-Dopa-induzierten Psychosen bei der Parkinson-Krankheit. Die Auswahl der Antipsychotika muss hier durch Vermeidung hochaffiner dopaminantagonistischer Wirkprofile gekennzeichnet sein, um eine Antagonisierung der dopaminagonistischen Therapiestrategien der kausalen Therapie der Grunderkrankung zu verhindern. Ein anderes Beispiel ist der Einsatz von Antidepressiva, Antipsychotika oder Tranquillanzien als symptomatische Begleittherapie bei der Alzheimer-Demenz. Hier sollten Präparate mit anticholinergem Wirkprofil vermieden werden, um nicht der acetylcholinagonistischen Therapiestrategie der kausalen Therapie der Grunderkrankung zuwiderzuhandeln.

Es ist daher bei organischen psychischen Störungen essenziell, zunächst auf der Basis einer fundierten Diagnostik die Strategie für die Kausaltherapie in ihren Wirkmechanismen möglichst klar zu definieren, um dann damit vereinbare Psychopharmaka für die begleitende Behandlung der psychiatrischen Primär- oder Sekundärsymptomatik auswählen zu können. Erkenntnisse aus präklinischen und klinischen Untersuchungen zu Ätiologie, Verlauf und therapeutischer Beeinflussbarkeit der pathologischen Prozesse sind wegweisend für die Entwicklung kausaler Therapiestrategien. Bei der Breite des differenzialdiagnostischen Spektrums der in diesem Kapitel vorgestellten Störungen können präklinische Untersuchungsergebnisse nur im Rahmen der Erörterung der Differenzialtherapie der jeweiligen Störungen angeschnitten werden.

Neben den primären pathophysiologischen Mechanismen führen viele organische Systemerkrankungen **über sekundäre Störungen** zu psychiatrischen Syndromen, etwa aufgrund von Störungen des Immunsystems, der HPA-Stressachse (HPA-Achse: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse), degenerativer Veränderungen in zentralnervösen Transmittersystemen oder dysregulierten autonomen Kompensationsmechanismen. Diese treten oft erst allmählich im Verlauf der chronischen Erkrankung auf, geben aber u. U. auch als erstes klinisches Symptom den Anlass für eine diagnostische Abklärung zur Ermittlung der primären Grunderkrankung. In Abhängigkeit des Schweregrads der Einschränkungen der Lebensqualität durch eine organische Grunderkrankung können psychiatrische Symptome aber auch als Reaktion auf diesen erheblichen Stress entstehen.

Im Verlauf chronischer Systemerkrankungen können sich zusätzlich Störungen durch **pharmakologische Langzeittherapien** ergeben. Mit langjähriger Pharmakotherapie gehen adaptive Effekte sowohl in der Pharmakodynamik als auch in der Pharmakokinetik einher und machen eine regelmäßige Re-Evaluation und gegebenenfalls Änderung der gewählten Therapiestrategie im Verlauf der Erkrankung notwendig. Bezüglich der Pharmakodynamik können höhere oder niedrigere Expression von Rezeptoren und Transportern, Aktivierung oder Deaktivierung von Rezeptoren und Second-Messenger-Kaskaden oder akkumulativ-toxische Auswirkungen auf die betroffenen zentralnervösen Systeme auftreten. In der Pharmakokinetik kommen Aktivitätsveränderungen im Cytochrom-P450-vermittelten hepatischen Metabolismus, akkumulativ-toxische Effekte auf hepatische und renale Eliminationswege oder Veränderungen im Proteinhaushalt mit Folgen für die Bioverfügbarkeit der eingesetzten Pharmaka in Frage.

Einige psychiatrische Syndrome schließlich treten vorhersehbar als passagere und teilweise sehr kurzfristig auftauchende **Akutfolgen der Pharmakotherapie** der Grunderkrankung auf, etwa neurotoxische Fokaldefizite aufgrund einer Chemotherapie, delirante Syndrome aufgrund von akkumulierten anticholinergen Effekten einer Polypharmazie oder auch aufgrund von medikamenteninduzierten Elektrolytentgleisungen oder krankheitsbedingten Anämien und entgleisten hormonellen Regelmechanismen. Bei notwendigen Wiederholungen der syndrominduzierenden Konstellation (etwa im Rahmen eines Chemotherapiezyklus) kann es im individuellen Fall einerseits durch bessere pharmakologische Begleitmedikation zu einer milderen Ausprägung des Begleitsyndroms kommen, andererseits kann aber auch durch wiederholte toxische Effekte die Stärke des Syndroms zunehmen und eine Änderung der kausalen Primärtherapie notwendig machen.

38.2 Diagnosegruppen

Organische Störungen und Demenzen werden nach der Ätiologie (und dementsprechend auch in der ICD-10- und DSM IV-Klassifikation) unterteilt in verschiedene Diagnosegruppen (▫ Übersicht), die einen jeweils spezifischen Therapieplan erfordern.

Ätiologische Diagnosegruppen der Demenzen

Demenzen und demenzielle Syndrome
(ICD-10: F00–F04)
- Alzheimer-Demenz
- Vaskuläre Demenzen
- Lewy-Body-Demenz
- Demenz bei M. Parkinson
- Frontotemporale Degenerationen
- Stoffwechselerkrankungen oder -entgleisungen
- Autoimmunerkrankungen
- Intoxikationen
- Infektiöse Krankheiten
- Kopfverletzungen
- Epilepsie

Delirante Syndrome, nicht durch Alkohol oder psychotrope Substanzen bedingt
(ICD–10: F05)
- Delirante Syndrome generell bei:
  Demenzen
  Elektrolytentgleisungen
  Metabolischen Störungen
  Anämien
  Polypharmakotherapie
  Postoperativ
  Intoxikationen
  Hypoglykämie
  Exsikkation
- Delirante Syndrome sekundär bei:
  Thalamus- oder Anteriorinfarkten
  Epileptischen Dämmerzuständen
  Riesenzellarteritiden
  Sinusvenenthrombosen
  Subarachnoidalblutungen
  Meningo-/Enzephalitiden
  Kardiovaskulärer Dekompensation
  Metabolischer Dekompensation (renal, hepatisch, diabetisch)
  Vitaminmangelzuständen

Psychiatrische Störungen aufgrund einer Funktionsschädigung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit (ICD-10: F06–07)
- Organische Halluzinosen
- Katatone Störungen
- Wahnhafte schizophreniforme Störungen
- Affektive Störungen
- Angststörungen
- Dissoziative Störungen
- Emotional labile Störungen
- Leichte kognitive Störungen organischer Genese
- Veränderungen der Persönlichkeit aufgrund von Hirnschädigungen (z. B. postenzephalitisches Syndrom, organisches Psychosyndrom nach Schädel-Hirn-Trauma)

38.2.1 Diagnosegruppe der Demenzen

Unter den Demenzen dominieren bezüglich Inzidenz und Prävalenz
- die Alzheimer-Demenz,
- die vaskulären Demenzen und
- die Demenz mit Lewy-Körperchen.

Frontotemporale Degenerationen sind häufig unter den Demenzen mit frühem Krankheitsbeginn vertreten. Es existieren unzählige seltene Demenzen, bei denen es sich um Varianten häufiger vaskulärer und neurodegenerativer Demenzen handeln kann mit einer häufig ausgeprägten genetischen Komponente (Lautenschlager u. Martins 2005).

Darüber hinaus kann sich ein demenzielles Syndrom **bei Stoffwechselerkrankungen oder -entgleisungen** entwickeln. Beispiele hierfür sind, um nur einige zu nennen:
- die Addison-Krankheit,
- das Cushing-Syndrom,
- ein Nieren- oder Leberversagen,
- Morbus Wilson,
- Hypo- und Hypernatriämie,
- Hyper- und Hypoparathyreoidismus,
- Hypo- und Hyperthyreoidismus,
- Hyper- und Hypoglykämie.

Das demenzielle Syndrom tritt hier als Symptom eines krankheitsspezifischen Symptomenkomplexes auf, und so ist die Therapie der Wahl i. d. R. die Behandlung der Grunderkrankung.

Demenzen können im **Rahmen von Autoimmunerkrankungen** auftreten, wie
- multiple Sklerose,
- systhemischer Lupus erythematodes,
- Behçet-Krankheit oder
- Sjögren-Syndrom.

Neben den häufigen **Intoxikationen** oder dem schädlichen Gebrauch von Alkohol, Nikotin, Benzodiazepinen oder Cannabis können auch seltenere Intoxikationen die kognitive Leistungsfähigkeit signifikant beeinträchtigen wie z. B. Schwermetalle, Kohlenmonoxid und Lösungsmittel. Eine weitere Gruppe beinhaltet **infektiöse Krankheiten** wie Prion-Erkrankungen, Herpesvirus-Infektionen, HIV,

Neurosyphilis, Neuroborreliose und Neurozystizerkose. Demenzielle Entwicklungen können auch **bei Kopfverletzungen oder Epilepsie** auftreten. Und schließlich finden sich kognitive Beeinträchtigungen vorübergehend oder permanent bei vielen **funktionellen psychiatrischen Erkrankungen**, besonders im Falle chronischer Verläufe.

38.2.2 Diagnosegruppe der deliranten Syndrome

Delirante Syndrome, mit dem Leitsymptom der **Verwirrung bei gestörtem Bewusstsein**, treten häufiger bei bereits vorbestehenden ZNS-Störungen auf. Ätiologisch liegen den deliranten Syndromen sehr unterschiedliche Ursachen zugrunde wie

- Elektrolytentgleisungen,
- Anämien,
- metabolische Störungen,
- Intoxikationen oder
- Exsikkation
- sowie sehr häufig direkt oder indirekt aufgetretene anticholinerge Mechanismen.

Beim älteren oder multimorbiden Menschen kann durch Einnahme mehrerer verschiedener Präparate von jeweils nur mäßiger anticholinerger Einzelwirkung oder durch verminderte Flüssigkeitseinnahme und dadurch erfolgte Blutspiegelerhöhung von anticholinergen Präparaten eine **anticholinerge Belastung** kritisch werden. Dann kann das Neuauftreten eines Delirs ein erstes Symptom einer beginnenden demenziellen Entwicklung darstellen und ist daher immer abklärungsbedürftig. Abzugrenzen sind delirante Syndrome vom Spezialfall des Alkoholentzugsdelirs (▶ Kap. 39) sowie von der Intoxikation mit psychotropen Substanzen (▶ Kap. 52).

38.2.3 Diagnosegruppe der psychischen Störungen aufgrund einer Funktionsschädigung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit

Hierzu gehören

- organisch bedingte Halluzinosen,
- katatone Störungen,
- wahnhafte schizophreniforme Störungen,
- affektive Störungen,
- Angststörungen,
- dissoziative Störungen,
- emotional labile Störungen und
- leichte kognitive Störungen organischer Genese.

Aber es zählen darunter auch (häufig irreversible) Veränderungen der Persönlichkeit aufgrund von Gehirnschädigungen, etwa das postenzephalitische Syndrom oder das organische Psychosyndrom nach Schädel-Hirn-Trauma.

Im vorliegenden Handbuch soll ein syndromorientierter Zugang eine Vermittlung der differenzialtherapeutischen Grundlagen ermöglichen. Daher wird die Therapie für die o. g. Diagnosegruppen im Folgenden anhand der **Leitsyndrome** kognitive Störung, psychotische Störung, depressive Störung, Störung der Erregung und Impulsivität sowie delirante Störung aufgeführt, zuvor aber werden Gemeinsamkeiten im Gesamthandlungsplan erläutert.

38.3 Gesamtbehandlungsplan

Organische Störungen und Demenzen können im Verlauf der Krankheitsentwicklung sehr unterschiedliche Phasen mit teils allmählicher, teils hochakuter Symptomentwicklung durchlaufen, die im Einzelfall bei neu auftretender Symptomatik differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden müssen von neu hinzugekommenen Komorbiditäten oder Überdosierungsphänomenen der Grund- oder Begleitmedikation. Auch ist mit einer Intensivierung der bekannten Symptomatik zu rechnen, wenn aufgrund von einschneidenden Lebensereignissen (Verlust des Wohn- oder Arbeitsplatzes, Verlust des Partners etc.) oder aufgrund von anderen, zunächst banal erscheinenden pharmakologischen Interventionen (etwa einer Narkose bei kleineren Eingriffen oder dem Ansetzen eines Blutdruck- oder Lipidsenkers) zentrale Transmissionswege der Grunderkrankung belastet werden oder Veränderungen des Stoffwechsels auftreten.

Eine wesentliche Rolle spielt die Einbeziehung des Umfelds sowohl in die Anamneseerhebung zur diagnostischen Einschätzung als auch in die Planung einer Gesamtbehandlungsstrategie. Des Weiteren ist ein Informationsaustausch zwischen dem Hausarzt, den behandelnden Spezialisten für die organische Grunderkrankung, dem Spezialisten für die psychiatrischen Syndrome und den Spezialisten für ergänzende Fachbereiche, etwa der Schmerztherapie (Tab. 38.1) und der komplementären nichtpharmakologischen Behandlungen (Tab. 38.2), sehr wünschenswert. Geradezu essenziell wird dieser **Informationsaustausch** jedoch bei Verdacht auf medikamenteninduzierte psychiatrische Syndrome.

In vielen Fällen können **nichtpharmakologische Maßnahmen** (▶ 38.5) bei Gehirnschädigungen, Minderbegabungen oder demenziellen Entwicklungen eine wesentliche stabilisierende Funktion übernehmen und so eine Minimierung der einzusetzenden Dosierungen psychotroper Substanzen erzielen. Dies ist ein relevanter Faktor bei der Vermeidung von Überdosierungssymptomen, wie sie bei vorgeschädigtem Gehirn oder fortschreitenden demenziellen Erkrankungen häufig vorkommen, insbesondere wenn die Compliance des Erkrankten im Verlauf

Tab. 38.1. Optionen der pharmakologischen Schmerztherapie bei chronischen organischen Störungen mit psychischen Symptomen

Vertreter der	Wesentliche analgetische Wirkmechanismen	Vorteile des Einsatzes	Nachteile des Einsatzes
WHO-Stufenschema I: Nichtopioid-Analgetika			
U. a. ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol, Indometacin, Metamizol, sowie Lokalanästhetika zur lokalen Anwendung	Nichtopioid-Analgetika: Hemmung der Prostaglandinsynthese Lokalanästhetika: Blockade peripherer Na-Kanäle, Reduktion der Membranpermeabilität für Kationen[e]	Schnelle Wirkung bei niedrig- bis mäßiggradigen Schmerzen	Nichtopioid-Analgetika: Magen-Ulzera, chronische hepatische oder renale Belastung
WHO-Stufenschema II: Zusätzlich niedrig potente Opioide			
U. a. Tramadol, Tilidin mit Naloxon-Zusatz	Tramadol: μ-Opiatrezeptoragonist und Monoamin-Wiederaufnahmeinhibitor[h] Tilidin: μ- und δ-Opiatrezeptoragonist Naloxon: kompetitiver Opiatantagonist[e]	Schnelle Wirkung bei mäßiggradigen Schmerzen	Obstipation, Sedierung, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Depression, Abhängigkeit (**cave:** Risiko für serotonerges Syndrom bei Komedikation Tramadol mit SSRI)[h]
WHO-Stufenschema III: Zusätzlich höher potente Opiate statt der Opioide			
U. a. Morphin, Fentanyl, Oxycodon	μ-Opiatrezeptoragonisten (spinal) und δ-Opiatrezeptoragonisten (supraspinal)[b, e]	Schnelle Wirkung bei starken Schmerzen, diverse retardierte Applikationsformen (**cave:** Akkumulation mit Pflaster bei älteren Patienten)	Obstipation, Sedierung, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Depression, Abhängigkeit Btm-Pflicht
Komedikation mit Antikonvulsiva			
U. a. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Gabapentin, Pregabalin	Interaktion mit Na-Kanälen und/oder Ca-Kanälen	Besser wirksam als Opiate bei chronischen protopathischen Schmerzen, Gabapentin und Pregabalin vorwiegend renal eliminert[a, d]	Sedierung, Schwindel, Übelkeit möglich. Carbamazepin induziert Cytochrom-P450-System der Leber
Komedikation mit tri-/tetrazyklischen Antidepressiva			
U. a. Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin, Trimipramin	Monoamin-Wiederaufnahmeinhibitoren, diverse Wirkungen an serotonergen, cholinergen, dopaminergen, histaminergen und Opiatrezeptoren	Wirksam bei protopathischen Schmerzen, wirksam zur Reduktion der Opiatdosis durch zentrale und deszendierende Schmerzinhibition[g]	Obstipation, Sedierung, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, kardiale Risiken
Komedikation mit SSRI-Antidepressiva			
U. a. Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin	Serotoninwiederaufnahmeinhibition	Wirksamkeit für Schmerztherapie wenig gut belegt, Einsatz mit antidepressiv anregender Zielrichtung[g]	Unruhe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Libidostörungen
Komedikation mit indirekten NaSSA-Antidepressiva			
Mirtazapin	Indirekte Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmeinhibition	Für einzelne Schmerzbereiche belegte Wirksamkeit, gute Verträglicheit[g]	Sedierung, Gewichtszunahme
Komedikation mit direkten NaSSA-Antidepressiva			
Venlafaxin, Duloxetin	Direkte Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmeinhibition	Gut belegte Wirksamkeit für protopathischen Schmerz, wirksam zur Reduktion der Opiatdosis durch zentrale und deszendierende Schmerzinhibition[g, i]	Unruhe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Libidostörungen
Komedikation mit atypischen Benzepin-Antipsychotika			
U. a. Olanzapin, Quetiapin, Clozapin	Diverse zentrale Wirkungen an serotonergen, cholinergen, dopaminergen, histaminergen, α-adrenergen Rezeptoren und Opiatrezeptoren	Wirksamkeit zur Reduktion der Opiatdosis durch zentrale Schmerzinhibition teils gut belegt[c, f, j]	U. a. Sedierung, orthostatische Dysregulation, Gewichtszunahme

[a] Attal et al. (2006), [b] Basbaum u. Fields (1984), [c] Fishbain et al. (2004), [d] Gilron et al. (2006), [e] Gralow (2002), [f] Hagelberg et al. (2003), [g] Mico et al. (2006), [h] Raffa et al. (1992), [i] Raskin et al. (2006), [j] Schreiber et al. (1999)
SSRI selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer, *NaSSA* noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum

Tab. 38.2. Optionen der nichtpharmakologischen Schmerztherapie bei chronischen organischen Störungen mit psychischen Symptomen

Nichtpharmakologische Optionen (Auswahl)	Vertreter des Verfahrens	Beispielhafte Literatur
Entspannungstechniken	Progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen, autogenes Training, Meditation u. a.	Batty et al. (2006) Kwekkeboom et al. (2006)
Physiotherapie, Physikalische Therapien	Massagen, aktive Krankengymnastik bzw. Training von Muskulatur und Ausdauer, Kälte-/Wärmeapplikation u. a.	Taylor NF et al. (2007) Smith (2007) Krismer et al. (2007)
Psychotherapie	Kognitiv-behaviorale Therapie, Schmerzbewältigungsstrategien, Imaginationsverfahren u. a.	Osborne et al. (2006)
Mentale und physische Trainingskombinationen	Biofeedback, Tai Chi, Yoga, Chi Gong u. a.	Chen et al. (2007) Morone u. Greco (2007) Wickramasakera (1999)
Hypnose	Hypnotische Analgesie, Hypnotherapie nach Erickson	Osborne et al. (2006)
Kreative Therapieverfahren	Kunsttherapie, Ergotherapie, Musiktherapie, euthyme Therapie u. a.	O'Callaghan (1996) Pratt (2004)

der Erkrankung aufgrund der störungsbedingten kognitiven Defizite sinkt.

Box

Sind innere Organe mittelbar oder unmittelbar von der Grunderkrankung betroffen, so limitieren Funktionsdefizite dieser Organe die Auswahl von Psychopharmaka.

Bei kardialer Vorschädigung sind Pharmaka kontraindiziert, die Erregungsleitungsstörungen bewirken können. Bei hepatischen und renalen Funktionsstörungen kann die Elimination von Pharmaka gestört sein, und Substanzen mit bei Akkumulation toxischem Potenzial müssen gemieden werden. Bei degenerativen Erkrankungen des extrapyramidalen Systems, wie bei der Parkinson-Krankheit oder Multisystematrophien, sollten möglichst keine hochaffinen Dopamin-D_2-Antagonisten verabreicht werden. In ► Kap. 55 werden die Fragen der Indikationseinschränkung aufgrund von Multimorbidität (wie die obigen drei Beispiele) unter dem Aspekt der Pharmakotherapie im Alter beleuchtet und ein Überblick über häufige Restriktionen des Einsatzes von Pharmaka aufgrund von Multimorbidität gegeben (Tab. 55.1).

Unabhängig vom Alter des Erkrankten gehört eine Erfassung der individuellen Risikofaktoren und Restriktionen für die Anwendung bestimmter Wirkprofile mit zum Gesamtbehandlungsplan und ist insbesondere bei zugrunde liegenden organischen Störungen für den Therapieerfolg mit entscheidend.

38.4 Pharmakotherapie: allgemeine Therapieprinzipien und Differenzialtherapie verschiedener Demenzformen

38.4.1 Therapie kognitiver Störungen

Zunächst werden die häufigen Demenzformen und die diesbezüglich spezifische Pharmakotherapie aufgeführt, im Anschluss werden einige seltenere Demenzformen dargestellt. Abschließend werden allgemeine, für viele Demenzformen gültige pharmakotherapeutische Ansätze thematisiert sowie die Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenzen. Vorab muss ganz allgemein darauf hingeweisen werden, dass Demenzen insbesondere im höheren Lebensalter selten in der Reinform einer einzelnen Demenzerkrankung auftreten. Vielmehr ergänzen sich verschiedene Mechanismen zu dem Gesamtbild eines **demenziellen Syndroms**. Der besseren Darstellbarkeit halber werden im Folgenden trotzdem die einzelnen abgrenzbaren Demenzformen als eigenständige (und besonders im jüngeren Lebensalter auch isoliert vorkommende) Erkrankungen aufgeführt.

Häufige Demenzen

Die ersten klinischen Anzeichen der Entwicklung einer Demenz sind meist unspezifisch. Wenn sich ein Syndrom der eingeschränkten Gedächtnisfunktion im Vergleich zur Altersnorm manifestiert, bei uneingeschränkten anderweitigen kognitiven Funktionen und insbesondere uneingeschränkten Fähigkeiten zur Bewältigung des Alltags, so spricht man von **leichter kognitiver Störung** (MCI, *mild cognitive impairment*). Ein beträchtlicher Teil dieser Patienten entwickelt im weiteren Verlauf eine zu diesem

Zeitpunkt noch nicht diagnostizierbare AD (Riemenschneider 2002). Aufgrund der Altersentwicklung nehmen Demenzerkrankungen kontinuierlich zu, mit einer zu erwartenden Verdoppelung der Prävalenz bis 2050. Wie in den AWMF-Leitlinien (2005) zur Diagnostik degenerativer Demenzen betont wird, ist ein erstes und wichtiges Ziel der Frühdiagnose der Nachweis oder Ausschluss einer behandelbaren Erkrankung.

Klinisch und neuropathologisch können **drei Subtypen** von Demenzen (Tab. 38.3) unterschieden werden:

1. Die **kortikale Demenz** mit Läsion v. a. der Hirnrinde geht typischerweise mit »Werkzeugstörungen« umschriebener geistiger Leistungen einher (z. B. Sprache, räumliches Denken, visuelle Gnosis, Praxis), während basale Leistungen wie Aufmerksamkeit zunächst gut erhalten sind (wichtigster Vertreter: Morbus Alzheimer).
2. Die **frontale Demenz** mit umschriebener präfrontaler Schädigung (Kortex und/oder Marklager und/oder verknüpfte subkortikale Kerngebiete) bietet ein sehr variables Bild mit Störungen von exekutiven Leistungen und/oder Wesensänderung und/oder Antriebsstörung.
3. Bei der **subkortikalen Demenz** mit Läsionen des Marklagers und/oder der tiefen Kerne stehen im Vordergrund Verlangsamung, Aufmerksamkeits- und Antriebsstörung (Beispiele: subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, multiple Sklerose, progressive supranukleäre Parese).

Die Diagnostik demenzieller Syndrome ist zunächst gestützt auf die genaue Anamnese, wobei der Fremdanamnese besondere Bedeutung zukommt, sowie auf den neurologischen und psychiatrischen Befund, die neuropsychologische Untersuchung mit einem Screening-Test und, bei Verdacht auf eine Demenz, einer standardisierten Testserie sowie eine zerebrale Bildgebung bei vermuteter organischer Erkrankung. Verlaufsuntersuchungen dieser Parameter werden nach 6–12 Monaten empfohlen.

Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Demenzerkrankung (ca. 60%); es folgen vaskuläre Formen und die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) (10–15%), wobei Mischbilder vaskulärer und anderer degenerativer Demenzen insbesondere im höheren Alter vorherrschen. Die Diagnose wird nach klinisch möglicher, klinisch wahrscheinlicher und sicherer AD unterschieden (McKhann 1984). Für eine mögliche AD spricht ein demenzielles Syndrom ohne eruierbare anderweitige Ursache, jedoch noch ohne die Ausprägung des typischen AD-Symptomenkomplexes. Auch kann eine anderweitige Störung vorliegen, die jedoch das demenzielle Syndrom nicht ausreichend erklärt. Für eine klinisch wahrscheinliche AD sprechen das Vorliegen eines fortschreitenden demenziellen Syndroms mit Gedächtnisstörungen und bereits mindestens einem zusätzlichen kognitiven Defizit sowie krankheitsbedingte Einschränkungen in den Alltagsfertigkeiten. Als erhärtend können eine positive Familienanamnese, Atrophien in der zerebralen Bildgebung und unspezifische EEG-Veränderungen hinzukommen. Im Liquor sollte eine entzündliche Genese ausgeschlossen worden sein. Für die Diagnose einer sicheren AD sollte entweder ein autosomal-dominanter Erbgang durch Mutationsanalyse bestätigt sein oder eine autoptisch oder bioptisch gesicherte Histologie vorliegen (was in der klinischen Praxis nur selten der Realität entspricht).

Therapie der AD

Alle drei zugelassenen **Cholinesteraseinhibitoren** (AChI) gehen nach einer sechsmonatigen Therapie mit einer Verbesserung auf der ADAS-cog-Skala (*Alzheimer Disease Assessment Scale*) von durchschnittlich –2,7 Punkten einher (95%-Konfidenzintervall –3,0 bis –2,3; $p < 0,00001$). Verbesserungen fanden sich in den Studien auch für die Bereiche klinischer Gesamteindruck und Verhaltensstö-

Tab. 38.3. Klinische und neuropathologische Subtypen der Demenz

Subtyp	Kortikale Demenz	Frontale Demenz	Subkortikale Demenz
Lokalisation	Läsion v. a. der Hirnrinde	Mit umschriebener präfrontaler Schädigung (Kortex und/oder Marklager und/oder verknüpfte subkortikale Kerngebiete)	Mit Läsionen des Marklagers und/oder der tiefen Kerne
Symptomatik	Typischerweise »Werkzeugstörungen« (z. B. der Sprache, des räumlichen Denkens, der visuellen Gnosis, der Praxie). Basale Leistungen wie Aufmerksamkeit zunächst gut erhalten Wichtigster Vertreter: Alzheimer-Demenz	Sehr variables Bild mit Störungen von exekutiven Leistungen und/oder Wesensänderung und/oder Antriebsstörung	Im Vordergrund stehen Verlangsamung, Aufmerksamkeits- und Antriebsstörung Beispiele: subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Multiple Sklerose, progressive supranukleäre Parese)

rungen. Insgesamt ist die Effektstärke jedoch begrenzt. Das Vorherrschen von Mischbildern ätiologisch unterschiedlicher demenzieller Prozesse ist in der Beurteilung von Studienergebnissen zur Wirkstärke von pharmakologischen Therapieoptionen dabei wenig hilfreich. Es ist heute noch nicht möglich, klare Untergruppen von AD-Patienten diagnostisch herauszuarbeiten, für die sich sicher vorhersagen lässt, dass sie deutlich von AChI profitieren. Da bisher jedoch keine alternativen Therapieoptionen bessere Ergebnisse erzielen konnten, stellen die AChI derzeit für die AD die Therapie der Wahl dar. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, sollte jeder Patient mit leicht- bis mittelgradiger AD einen Therapieversuch mit AChI erhalten. Es finden sich außerdem Hinweise, dass AChI auch bei schwerer AD wirksam sind, jedoch liegen hierzu wesentlich weniger Daten vor (Birks 2006).

Die drei Substanzen unterscheiden sich geringfügig in ihrer chemischen Struktur und demzufolge in Details ihres Wirkungsmusters. So werden **Donepezil** und **Galantamin** 1 × täglich gegeben, während **Rivastigmin** 2 × täglich verabreicht werden muss. Alle drei Substanzen empfehlen eine Titrationsphase zu Behandlungsbeginn. Es gibt jedoch gegenwärtig keine Hinweise darauf, dass sie sich bezüglich der Wirksamkeit signifikant unterscheiden (Birks 2006). Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen fanden sich in den Studien für die AChI signifikant häufiger als für die Plazebogruppe (29% vs. 18%). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils fanden sich in einer der größeren randomisierten Studien weniger Nebenwirkungen unter Donepezil im Vergleich zu Rivastigmin (Birks 2006).

Ein Therapieversuch sollte nicht kürzer sein als drei Monate, da sich ein spürbarer Therapieeffekt oft erst verzögert einstellt. Häufig wird der Mini-Mental-Status-Test (MMSE, *Minimental State Examination*) als leicht durchzuführender Test eingesetzt, und es wird vorgeschlagen, bei Punktwerten < 10 keinen Therapieversuch mehr zu unternehmen. Es gibt keine klaren internationalen Richtlinien, wann ein Therapieabbruch wegen mangelnder Effektivität in Erwägung gezogen werden sollte. Viele Länder haben individuelle Regelungen, die oft auf gesundheitsökonomischen oder ethischen Überlegungen beruhen. Häufig findet sich die Empfehlung (in einigen Ländern auch bindende Richtlinien), einen Therapieversuch nach sechs Monaten nur fortzusetzen, wenn sich eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit objektiv mit MMSE oder ADAS-cog nachweisen lässt.

Noch größere Unklarheit herrscht bezüglich **Langzeittherapie** mit einem AChI. Kliniker jedoch empfehlen i. d. R. eine Fortsetzung der Therapie, solange sich keine dramatische Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit einstellt, sodass AChI nicht selten für mehrere Jahre gegeben werden. Dies basiert auf der Erkenntnis, dass selbst eine langsame Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit einen signifikanten Therapieerfolg darstellen kann, da die Krankheit ohne den AChI vermutlich rascher fortschreiten würde. Mitunter kann diese Frage nur durch einen Absetzversuch geklärt werden. Das Wechseln von einem AChI zu einem anderen kann versucht werden bei nachlassender Effektivität oder intolerablen Nebenwirkungen. Nicht selten bringt dies jedoch wenige klinische Effekte mit sich, da es sich um die gleiche Substanzgruppe handelt.

Aufgrund von Studien zur Behandlung der fortgeschrittenen AD (Reisberg et al. 2003; Winblad u. Poritis 1999) wurde auch der NMDA-Antagonist **Memantine** für die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD europaweit zugelassen. Zur Beurteilung des Nutzens bei leichteren Stadien ist die derzeitige Studienlage nicht ausreichend. Alternativ kann der AChI z. B. mit einem Antidementivum anderer Wirkungsform, wie etwa dem NMDA-Antagonisten Memantine, kombiniert werden. Für dieses Vorgehen sprechen eine Reihe von publizierten Fallstudien (Dantoine et al. 2006; Hartmann u. Moebius 2003; Tariot et al. 2004; van Dyck et al. 2006, Grossberg 2006). Zur Beurteilung der Effektstärke einer solchen **Kombinationstherapie** liegen jedoch noch zu wenige Daten vor. AChI untereinander hingegen sollten niemals kombiniert werden, da eine mögliche Potenzierung von Nebenwirkungen zu gefährlich wäre.

Von einem ethischen Gesichtspunkt aus wird häufig argumentiert, eine Therapie mit AChI nicht vorzunehmen oder fortzusetzen, wenn der Patient die letzte Phase der AD, insbesondere Vollpflegebedürftigkeit und Bettlägerigkeit, erreicht hat, da die Therapie diese Phase u. U. verlängern würde. Die AWMF-Leitlinien schätzen den Nutzen der Therapie mit AChI als umso größer ein, je früher die Therapie beginnt, und als dosisabhängig. Jeder Patient sollte demnach auf die maximal vertragene Dosis eingestellt werden (AWMF 2005).

Box

Es ist allgemein akzeptiert, dass die Cholinesteraseinhibitoren Donepezil, Galantamin und Rivastigmin gegenwärtig die pharmakologische Therapie der ersten Wahl für die leichte bis mittelgradige AD darstellen.

Vaskuläre Demenz

Die diagnostischen Kriterien für vaskuläre Demenz (VD) variieren deutlich zwischen den verschiedenen Klassifikationssystemen, was zu einer breiten Streuung von Prävalenz- und Inzidenzraten führt. So sind die Kriterien des DSM IV wesentlich weniger strikt als die von NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke & Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*; Roman 1993).

Box

Die ADDCT-Kriterien (*State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* 1992) weisen die höchste Sensitivität auf, die NINDS-AIREN-Kriterien dagegen die höchste Spezifität (Wetterling et al. 1996; Micieli 2006).

Zusätzlich finden sich zahlreiche verschiedene **Formen von VD**, je nach zugrunde liegender Genese und Pathologie. Nach Loeb und Meyer (Loeb 1996) wird unterschieden zwischen

- Multiinfarktdemenz,
- multiplen lakunären Infarkten,
- Binswanger-Erkrankung (SAE, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie mit diffusen Marklagerveränderungen),
- intrazerebralen Hämatomen (bei hämorrhagischer Diathese, Blutdruckerhöhungen, rupturierten Aneurysmen, arteriovenösen Malformationen oder Amyloidangiopathien),
- subkortikaler familiärer Demenz (CADASIL-Syndrom; *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) sowie
- der sehr häufigen *mixed dementia* (VD plus AD).

Bei der **Multiinfarktdemenz** (mehrere territoriale Infarkte führen zur Demenz, mit von der Lokalisation der Läsionen abängigen Fokaldefiziten) finden sich strategische Infarkte v. a. in Thalamus, Striatum, Kopf des Nucleus caudatus oder Gyrus angularis der linken Seite. Klassische Symptome sind Gedächtnisstörungen, konstruktive Apraxie, Orientierungsstörungen und Störungen von Urteilsvermögen und Benennen. Bei **multiplen lakunären Infarkten** sind typische Symptome Apathie, Denk- und psychomotorische Verlangsamung, Bradykinesie, Orientierungs-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen sowie Perseverationen. Die **Binswanger-Erkrankung** zeigt im Vollbild eine subkortikale Demenz mit Abulie, Inkontinenz und Rigidität. Das **CADASIL-Syndrom** ist charakterisiert durch eine Migränevorgeschichte, gehäufte Hirninfarkte und Demenz und stellt als genetisch diagnostizierbare vaskuläre Demenz eine Ausnahme dar (Dichgans et al. 1998).

Box

Trotz der Variabilität findet sich bei der VD ein Muster von kognitiven Störungen, das sich von der AD unterscheiden lässt. Patienten mit VD bieten neben der amnestischen Störung oft ausgeprägte Defizite der Exekutivfunktionen kombiniert mit einer generellen Verlangsamung.

Oft finden sich Verhaltensstörungen und psychologische Symptome bei der VD früher und ausgeprägter im Krankheitsverlauf als bei der AD. Eine zeitliche Verbindung zwischen zerebrovaskulärem Insult und klinischer Symptomatik kann diagnostisch wegweisend sein, ist jedoch bei diffuser subkortikaler Pathologie, z. B. bei ausgeprägter Leukoaraiose, oft schwer nachweisbar. Diese Formen zeichnen sich u. U. durch einen AD-typischen klinischen Verlauf aus, während in der Mehrheit der VD-Fälle eine stufenweise Progredienz der Demenz beschrieben wird im zeitlichen Einklang mit Schlaganfall- oder TIA-Ereignissen (TIA: *transient ischemic attack*). In der Regel ist die Lebenserwartung von Patienten mit vorherrschender VD geringer als für Patienten mit vorherrschender AD (Knopman et al. 2003). Im klinischen Alltag finden sich häufig diagnostische Fälle, bei denen eine klare Trennung zwischen AD und VD nicht möglich ist und die klinische Präsentation vielmehr das Vorhandensein beider Pathologien nahe legt. Diese Patienten können z. B. im ICD-10 die Diagnose »Demenz bei AD, atypische oder gemischte Form« erhalten. Diese klinische Beobachtung deckt sich mit epidemiologischen Daten, die demonstrieren, dass vaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Ateriosklerose auch Risikofaktoren für die AD darstellen (Hofman et al. 1997; Casserly u. Topol 2004). Diese Überlappung von Risikofaktoren wird durch Publikationen bestätigt, die ebenfalls eine deutliche Überschneidung beider Pathologien in neuropathologischen Studien finden (*Neuropathology Group Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study* 2001).

Bei der Binswanger-Erkrankung (SAE) kann ein kortikales Demenzprofil mit ausgeprägter Gedächtnisstörung und Störung der visuell-räumlichen Verarbeitung (Abzeichnen, Uhrenzeichnen sowie Uhrenlesen) für eine **Überlagerung mit AD** sprechen (Schmidtke u. Hüll 2002), ebenso wie das Fehlen SAE-typischer fokalneurologischer Symptome (Gangapraxie, Pseudobulbärparese, imperativer Harndrang). Bei solitären oder multiplen Insulten sprechen für eine überlagerte AD: geringes Gesamtvolumen der Insulte, keine Läsion »strategischer« Areale, kein klarer zeitlicher Zusammenhang von Insult und Demenz, kontinuierliche Progredienz, ausgeprägte Gedächtnisstörung, visuell-räumliche Störung ohne parietale Läsionen (AWMF 2005).

Therapie der vaskulären Demenz

Box

Im Vordergrund stehen Interventionen zur Prophylaxe gegen die vaskulären Risikofaktoren. Die AChI und Memantine können hilfreich sein, sind jedoch noch nicht ausreichend evidenzgesichert für eine Erstrangempfehlung.

Die drei AChI **Donepezil**, **Galantamin** und **Rivastigmin** sind auch bezüglich ihrer Effektivität für VD untersucht worden, und die *Cochrane Library* bietet diesbezüglich Übersichtsarbeiten an. In einer Übersichtsarbeit über Donepezil von 2004 wurden Daten von zwei großen randomisierten Studien mit insgesamt 1219 Patienten mit wahrscheinlicher VD und mit möglicher VD (*probable and possible VD*) gepoolt. Die Diagnose wurde mithilfe der NINDS-AIREN-Kriterien und der *Hachinski Ischemia Scale* gestellt. Patienten, die mit Donepezil behandelt wurden, zeigten signifikant bessere Ergebnisse auf den kognitiven Skalen ADAS-cog und MMSE nach 12 und 24 Wochen Behandlungsdauer (Malouf u. Birks 2004). Für den globalen klinischen Eindruck waren die Ergebnisse widersprüchlich. Während das *Clinical Dementia Rating* (CDR-SB) einen signifikanten Effekt für 10 mg/d gegenüber 5 mg/d und Plazebo nach 24 Wochen Behandlung aufwies, fand sich mit dem *Clinician's Interview Based Impression of Change plus* (CIBIC-plus) ein signifikanter Effekt für 5 mg/d, aber nicht für 10 mg/d. Abhängig von den verwendeten Skalen fanden sich signifikante Effekte für Sozialverhalten und tägliche Aktivitäten für beide Dosierungen oder nur für die höhere Dosierung. Auch Rivastigmin wurde 2004 systematisch von der Cochrane-Review-Gruppe untersucht, aber es wurde aufgrund fehlender Datenbasis keine Metaanalyse durchgeführt (Craig u. Birks 2004). 2006 publizierten dieselben Autoren einen Review über Galantamin, wiesen aber auch hier auf die begrenzte Datenmenge hin (Graic u. Birks 2006). Dennoch schlussfolgern die Autoren, dass Patienten, die mit Galantamin behandelt wurden, signifikant besser abschnitten bei kognitiven Tests und Exekutivfunktionen. Dies konnte jedoch in einer zweiten Studie mit geringer Teilnehmerzahl nicht repliziert werden.

Zur Wirkung des NMDA-Antagonisten **Memantine** bei vaskulärer Demenz liegen zwei Studien vor mit insgesamt ca. 900 Patienten. Es konnten signifikante Verbesserungen der primären Endpunkte belegt werden, jedoch vorwiegend in der Untergruppe der SAE-Patienten (Möbius u. Stöffler 2002).

Der wesentliche Therapieansatz bei VD ist jedoch bislang die bestmögliche **Therapie von vaskulären Risikofaktoren**, wie dies auch bei kardiovaskulären Erkrankungen und Schlaganfall postuliert wird. Dazu zählen unter anderem Hypertonie, Herzerkrankungen, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Übergewicht, mangelnde körperliche Aktivität, Rauchen und fehlerhafte Ernährung. Die Hypothese ist hier, dass optimales Management dieser Risikofaktoren die Inzidenz von weiteren Insulten reduziert.

Die Cochrane-Review-Gruppe konzentrierte sich auf diesen Zusammenhang. Sie plante z. B. die Untersuchung der Effektivität von Aspirin für die Behandlung von VD, dies wurde im Jahr 2000 jedoch nicht fortgesetzt wegen fehlender akzeptabler Daten (Rands et al. 2000). Zwei Risikofaktoren für VD wurden von der *Cochrane Collaboration* untersucht: Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Bei Diabetes mellitus fand sich in 2003 keine ausreichende Datenmenge, um zu untersuchen, ob bestimmte Behandlungsformen oder -intensitäten oder die Dauer der Behandlung für Diabetes mit dem Entstehen kognitiver Störungen assoziiert sind (Areosa Sastre u. Grimley Evans 2003). In einer Übersichtsarbeit von 2006 fanden sich keine eindeutigen Beweise, dass der Einsatz von Antihypertensiva für Patienten mit Hypertonie ohne Hinweis auf zerebrovaskuläre Pathologie das Auftreten von VD verzögern oder verhindern könnte. Die Autoren betonen jedoch, dass die Datenanalyse der zwei vorliegenden Studien problematisch war und die Anzahl eingeschlossener Patienten zu gering (McGuiness et al. 2006).

Demenz mit Lewy-Körperchen

Die Diagnose Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) ist umstritten in der genauen Abgrenzung zur AD einerseits und der Parkinson-Erkrankung (PD) andererseits. Nachdem seit den 1960-er Jahren wiederholt neuropathologische Untersuchungen bei Demenzpatienten den Befund charakteristischer Lewy-Körperchen in cholinergen Neuronen belegten, wurde die Erkrankung 1980 erstmals systematisch beschrieben (Kosaka 1980), die Diagnose seitdem jedoch in verschiedenen Zentren sehr unterschiedlich gestellt. Es wurden vielfach Subtypen aufgeführt, etwa »DLK mit senilen Plaques« und »reine DLK«, oder es wurden Patienten anderen Erkrankungssubtypen zugeordnet, etwa der Parkinson-Krankheit mit Demenz (PDD, *Parkinson's disease with dementia*) oder den Alzheimer-Subtypen »AD mit Lewy-Körperchen-Pathologie« (del Ser et al. 2001) oder »*plaque-only AD with or without Lewy bodies*« (Ince 1998).

Eine Konsensus-Konferenz 1996 stellte die derzeit gültigen klinischen Kriterien auf mit den **Erstrangsymptomen**

- der progredienten Demenz,
- eines hypokinetisch-rigiden Parkinson-Syndroms,
- Fluktuationen der Wachheit und Aufmerksamkeit und
- wiederkehrenden, ausgestalteten visuellen Halluzinationen.

Zweitrangsymptome können sein (McKeith 1996):

- häufige Stürze,
- Synkopen,
- vorübergehende Bewusstseinsstörung,
- Antipsychotika-Überempfindlichkeit,
- Wahnbildung,
- nichtvisuelle Halluzinationen,
- Schlafstörung mit motorischem Ausagieren im REM-Schlaf und
- Depression.

Im Rahmen der komplexen Störung wurden seltene familiäre Fälle untersucht, welche Hinweise auf zugrunde liegende genetische Faktoren erbrachten (Gräber u. Müller 2003). In einer kürzlich beschriebenen spanischen Familie wurde kausal eine Mutation zugeordnet: E46K im α-Synuklein-Gen auf Chromosom 4 (Zarranz 2004). Den Hauptbestandteil der Lewy-Körperchen bildet eine fehlerhaft gefaltete Form von α-**Synuklein**, welche u. a. die Kerngebiete der Substantia nigra, des Nucleus basalis Meynert, des Locus coeruleus, aber auch des limbischen Kortex beeinträchtigt. Der genaue Mechanismus ist noch nicht verstanden, eine Störung der Lipidbindung und der präsynaptischen Regulation der Dopaminausschüttung in diesen Gebieten wird vermutet (Galvin 2001). Die DLK kann demnach als Synukleinopathie bezeichnet werden und steht damit ätiologisch der PD näher als der AD. Phänomenologisch ist die DLK ein **gemischt kortikal-subkortikales Demenzsyndrom** (McKeith et al. 2004).

Diagnostisch unterstützend können SPECT und PET sein mit den generellen Befunden eines kortikalen Hypometabolismus, besonders parietookzipital einschließlich des visuellen Primärkortex (während der Hypometabolismus in der AD tendenziell mehr temporoparietal lokalisiert ist) (Albin et al. 1996; Colloby et al. 2004). Neuere Einsatzgebiete von SPECT und PET zur diagnostischen Abgrenzung der DLK von der AD umfassen Messungen der Dopa-Aufnahme im Striatum mittels ^{18}F-Dopa-PET (Hu et al. 2000) und ^{123}I-FP-CIT-SPECT mit dem Liganden ^{123}I-2β-carbometoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)nortropan, der am Dopamintransporter bindet (McKeith et al. 2007). Beide Methoden zielen auf die bei DLK deutliche nigrostriatale Degeneration, die mit diesen bildgebenden Verfahren bereits detektierbar ist, wenn noch wenig klinische extrapyramidale Symptomatik vorliegt. Nicht abgrenzen kann man mit diesen Methoden andere die Basalganglien betreffende degenerative Erkrankungen (etwa PD, progressive supranukleäre Blickparese PSP, kortikobasale Degeneration CBD, Multisystematrophie MSA oder ischämische Läsionen dieser Gebiete).

Therapie der DLK

Box

Führend sind bei der DLK die cholinergen Defizite, sodass die besten Behandlungsergebnisse bisher mit ChE-Inhibitoren erzielt wurden (Edwards et al. 2004; McKeith et al. 2000).

Das häufig gute Ansprechen der kognitiven Funktionsdefizite, visuellen Halluzinationen und Verwirrtheitszustände auf Behandlung mit **AChI** (im Sinne einer Verzögerung der demenziellen Entwicklung) bei der DLK kann jedoch eine Verschlechterung der extrapyramidalmotorischen Symptomatik mit sich bringen (Rozzini et al. 2004). In der Regel wird der Einsatz von Antipsychotika aufgrund der charakteristischen Überempfindlichkeit dieser Patienten vermieden und nach Einleitung einer AChI-Therapie zunächst mit nichtpharmakologischen beruhigenden Maßnahmen abgewartet, ob sich auch halluzinatorische und wahnhafte Symptomatik bessern (Byrne et al. 1992; McKeith et al. 1995). In Fällen ausgeprägter wahnhafter und halluzinierenderer Symptomatik kann jedoch mitunter nicht auf den Einsatz von Antipsychotika verzichtet werden. Dann empfiehlt sich die vorsichtige Dosierung von **atypischen Antipsychotika**, wobei einerseits weder deutliche D_2-Rezeptorantagonisten (aufgrund des hypokinetisch-rigiden Syndroms) noch deutliche anticholinerge Substanzen (aufgrund der bereits bestehenden cholinergen Defizite) gewählt werden sollten. Im Gegensatz zu konventionellen Antipsychotika wird das Risiko der atypischen Antipsychotika in der Literatur als vertretbar eingeschätzt (McKeith et al. 2004; AWMF 2005). Der Einsatz von Antipsychotika mit hoher Affinität zu D_2-Rezeptoren besonders in Kombination mit Sedativa gilt im Allgemeinen als kontraindiziert, da er bei DLK letale Komplikationen hervorrufen kann (Barber 2001).

Parkinson Erkrankung mit Demenz

Box

Im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung kann es bei einer Subgruppe der Patienten, etwa 30–40%, zu kognitiven Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz kommen.

Im Vordergrund der PDD stehen Aufmerksamkeitsdefizite sowie Einschränkungen in den Exekutiv- und visuospatialen Funktionen. Gedächtnisstörungen beziehen sich meist weniger auf das Speichern als vielmehr auf den Abruf von Inhalten. Eine Abgrenzung zur DLK ist nur schlecht möglich. Obwohl die klinische Differenzialdiagnose zwischen den beiden Demenzentwicklungen kontrovers diskutiert wird, richtet sich die Differenzierung häufig nach einer »Einjahresregel«. Dabei wird für die DLK gefordert, dass die demenzielle Entwicklung spätestens innerhalb des ersten Jahres nach Beginn des Parkinson-Syndroms auftritt (AWMF 2005). Wesentlich ist die diagnostische Abgrenzung gegenüber Normaldruckhydrozephalus, frontaler Raumforderung und vaskulärer Demenz sowie gegen MSA und PSP. Hier ist die CT- und MRT-Bildgebung wegweisend.

Therapie der PDD

Auch hier zeigt sich, wie in den anderen beschriebenen Demenzformen (s. oben), eine Wirksamkeit von AChI. In einer randomisierten klinischen Studie an Patienten mit PDD zeigte sich ein moderater signifikanter Effekt von **Rivastigmin**. Die Wirksamkeit bezieht sich auf den Nach-

weis verbesserter kognitiver Leistungen und ein besseres klinisches Globalurteil (Emre et al. 2004; AWMF 2005). Nur kleine plazebokontrollierte oder offene Studien liegen zur Wirksamkeit der AChI **Tacrin**, **Donepezil** und **Galantamin** vor. Wesentlicher Bestandteil der Therapie ist auch der Verzicht auf direkte und indirekte anticholinerge Mechanismen in der Basistherapie des Parkinson-Syndroms.

Seltene Demenzen

Seltene Demenzen (Tab. 38.4) weichen oft von der AD-typischen klinischen Präsentation ab. So kann die progressive amnestische Störung, die bei der AD im Vordergrund steht, völlig fehlen, oder andere kognitive oder nichtkognitive Symptome stehen als klinisches Leitsymptom im Vordergrund. Da die aktuellen diagnostischen Kriterien für Demenz vor dem Hintergrund der klinischen Symptomatik der AD entwickelt wurden, kann es bei seltenen Demenzsyndromen vorkommen, dass besonders zu Beginn der klinischen Symptomatik die diagnostischen Kriterien der Demenz offiziell nicht erfüllt werden. Dies führt häufig zu einer längeren Zeitspanne, in der Patienten symptomatisch sind, jedoch keine offizielle Diagnose erhalten können. Diese Tatsache kann besonders für Familienangehörige sehr belastend sein, da Unklarheit herrscht. Darüber hinaus finden sich seltene Demenzen oft im Kontext einer körperlichen oder neurologischen Erkrankung, und nicht selten sind die Patienten deutlich jünger als bei den häufigen Demenzen. Exemplarisch werden im Folgenden einige seltene neurodegenerative Demenzen vorgestellt.

Seltene neurodegenerative Demenzen

Diese Demenzen zeigen häufig atypische Muster kognitiver Störung, die i. d. R. nicht typisch sind für die AD und oft kombiniert mit neurologischer Symptomatik auftreten. Dabei können kortikale und subkortikale Gehirnbereiche betroffen sein. Oft handelt es sich um **fokale** De-

Tab. 38.4. Seltene Demenzen und ihre Leitsymptome

Demenzform	Leitsymptome	Kognitive Funktionen
Frontotemporale Demenz (FTD)	Schleichende Persönlichkeits-veränderung, mit Hyperoralität, zwanghaftem Verhalten, enthemmtem Verhalten, Mangel an Empathie und Impulsivität, ggf. auch Apathie und Antriebsverlust	Gedächtnisfunktionen und die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung oft lange im Krankheitsverlauf erhalten, schließlich aber globale Demenz
Semantische Demenz (SD)	Spezifische progressive Sprachstörung, bei der die Fähigkeit, die Bedeutung von Worten zu verstehen, aber auch das korrekte Erkennen von Objekten und Gesichtern verlorengeht, die Sprach-produktion jedoch ungestört bleibt	Kognitive Leistungsfähigkeit kann über Jahre unbeeinträchtigt sein, schließlich aber globale Demenz
Primäre progressive Aphasie (PPA)	Progressive Broca-Aphasie mit stockender Sprache, Wortfindungs-störungen, phonologischen und grammatikalischen Fehlern oft begleitet von bukkofazialer Apraxie und Dysarthrie	Für Jahre ohne globale kognitive Störung
Kortikobasale Degeneration (CBD)	Oft schmerzhafte Dystonie in einer Hand mit *alien limb syndrome*, ein progressiver asymmetrischer L-Dopa-resistenter Rigor, Tremor, Bradykinesie, Myoklonien und Dysphagie; nichtkognitive Symptome wie Apathie, Gereiztheit und sozialer Rückzug sind häufig	Kognitive Defizite (Mnestik, Praxie, Exekutivfunktionen, Sprachproduktion)
Progressive supranukleäre Blickparese (PSP, Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)	Axialer Rigor, Bradykinesie, Retropulsion, generelle Gangunsicherheit mit Stürzen, Schluckstörungen, Sprechstörungen, Doppelbilder und eingeschränkte Fähigkeit, den Blick nach unten zu richten	Kognitive Defizite (Aufmerksamkeit, Tempo, Wortflüssigkeit) Praxie, Gedächtnis und Sprachfunktionen i. d. R. lange gut erhalten
Chorea Huntington (HD, *Huntington's disease*)	Choreatiforme hyperaktive Bewegungsstörungen, die sich bei psychischer Belastung verstärken, später Schluckstörungen, Koordinationsstörungen, Dystonie, Dysartrie und Gangstörungen (Stürze) sowie ggf. Depressionen, Aggressionen, Paranoia oder Halluzinationen	Variable Ausprägung von kognitiven Defiziten (Aufmerksamkeit, Tempo, Exekutivfunktionen, Gedächtnis)
Posteriore kortikale Atrophie (PCA)	Sehbeeinträchtigungen (visuelle Agnosie, räumliche Orientierungsstörungen), Alexie, Ankleideapraxie, ideomotorische Apraxie und Balint-Syndrom (Simultanagnosie, okulomotorische Apraxie und optische Ataxie), ggf. auch Gerstmann-Syndrom (Agraphie, Akalkulie, Finger-Agnosie, Links-Rechts-Verwechslung)	Im Vergleich zur AD sind die visuospatialen Defizite stärker ausgeprägt als amnestische Probleme, schließlich aber auch globale Demenz

menzen, die nur einen bestimmten Teil des Gehirns befallen, wie z. B. den Frontallappen. Die klinischen Symptome erklären sich meist durch die lokale zerebrale Funktionsbeeinträchtigung und weniger durch die zugrunde liegende Pathologie.

Frontotemporale Degenerationen

Diese Gruppe seltener Fokaldemenzen weist pathologische Veränderungen auf, die mit einer Störung des **Tau-Protein-Stoffwechsels** zusammenhängen. Als Gesamtgruppe werden die frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTLD) im Rahmen der älter werdenden Bevölkerung immer häufiger diagnostiziert, sie werden jedoch in diesem Kapitel unter die seltenen Demenzen gezählt, aufgrund des selteneren Auftretens der abgrenzbaren reinen Syndrome.

FTLD werden in der Regel eingeteilt in
- die am häufigsten vorkommende frontotemporale Demenz (FTD),
- die semantische Demenz (SD) und
- die primäre progressive Aphasie (PPA).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist keine effektive spezifische Pharmakotherapie bekannt. Im klinischen Verlauf können zusätzlich neurologische Symptome wie amyotrophe Lateralsklerose (ALS), CBD oder PSP auftreten (Kurz 2005).

Die Prävalenz von **FTD** wird in der Regel unterschätzt, da die Diagnose häufig nicht korrekt oder verspätet gestellt wird (Johnson et al. 2005; Passant et al. 2005). Prävalenzraten reichen von 9,4–53,4 pro 100.000 in der 60- bis 69-jährigen Bevölkerung (Knopman et al. 2004). FTD zeichnet sich durch eine **schleichende Persönlichkeitsveränderung** aus, die bei zumeist verminderter Krankheitseinsicht Hyperoralität, zwanghaftes Verhalten, enthemmtes Verhalten, Mangel an Empathie und Impulsivität beinhaltet. Eine Variante kann aber auch mit Apathie und Antriebsverlust einhergehen. Diese Verhaltensänderungen können sich lange vor der Diagnose einer kognitiven Störung zeigen (Diehl et al. 2005). Das Auftreten einer Sprachstörung und einer kognitiven Störung der Frontalfunktionen im weiteren Krankheitsverlauf ist typisch (Manchester-Lund 1994), und schließlich mündet die Symptomatik in eine globale Demenz. Typisch ist, dass Gedächtnisfunktionen und die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung oft lange im Krankheitsverlauf erhalten bleiben (Greicius et al. 2002).

Das typische Symptom der **SD** ist eine spezifische **progressive Sprachstörung**, bei der die Fähigkeit, die Bedeutung von Worten zu verstehen, aber auch das korrekte Erkennen von Objekten und Gesichtern verloren geht, die Sprachproduktion jedoch ungestört bleibt. Dabei können die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit und das Funktionsniveau über Jahre unbeeinträchtigt sein, bevor ein generelles Demenzsyndrom einsetzt (Hodges et al. 1998).

Die **PPA** schließlich wird diagnostiziert, wenn eine **progressive Broca-Aphasie** vorliegt, ebenfalls für Jahre ohne globale kognitive Störung oder Funktionsverlust. Typisch sind eine stockende Sprache, Wortfindungsstörungen, phonologische und grammatikalische Fehler, oft begleitet von bukkofazialer Apraxie und Dysartrie.

Genetische Faktoren spielen eine Rolle in der FTLD, und ca. 30–50% der Patienten haben eine positive Familienanamnese für erstgradige Angehörige (Chow et al. 1999). In einigen Stammbäumen wurden Mutationen im Tau-Protein auf Chromosom 17 identifiziert (Sobrido et al. 2003). Histopathologisch findet sich zumeist eine unspezifische Atrophie mit spongiformen Veränderungen und Neuronenverlust. Eine histopathologische Variante stellt die **Pick-Demenz** dar, die typische Pick-Körperchen aufweist.

Therapie der FTLD

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist keine effektive spezifische Pharmakotherapie für FTLD bekannt. AChI zeigen i. d. R. keine Wirkung, und Glutamatantagonisten wie Memantine sind für FTLD noch nicht systematisch untersucht worden. Ikeda et al. (2004) berichten von einem positiven Effekt von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) bezüglich der typischen Verhaltensauffälligkeiten. Auch das Antidepressivum Trazodon kann besonders Agitation, Aggression, Depression und Hyperoralität positiv beeinflussen. Der Einsatz von Antipsychotika sollte hingegen nur mit Vorsicht unternommen werden (Kurz 2005).

Kortikobasale Degeneration

Bei der CBD sind neben verschiedensten subkortikalen Kernen im Kortex die frontale und die parietale Region betroffen. Die Krankheit manifestiert sich häufig um das 60. Lebensjahr und weist eine durchschnittliche Dauer von 5–10 Jahren auf.

Kognitive Symptome umfassen eine amnestische Störung, Apraxie, Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen und eine reduzierte Sprachproduktion. **Nichtkognitive Symptome** wie Apathie, Gereiztheit und sozialer Rückzug sind häufig. In der Bildgebung findet sich eine oft asymmetrische Atrophie des frontalen und parietalen Kortex sowie der Basalganglien. Neuropathologische Studien berichten von Tau-assoziierter Pathologie (Grimes et al. 1999).

Typisch für die kortikobasale Degeneration sind eine oft schmerzhafte Dystonie in einer Hand mit *alien limb syndrome* (die Hand entwickelt Ungeschicklichkeit und wird als fremd empfunden), ein progressiver asymmetrischer L-Dopa-resistenter Rigor, Tremor, Bradykinesie, Myoklonien und Dysphagie (Boeve et al. 2003; Litvan et al. 1997). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist keine effektive spezifische Pharmakotherapie bekannt.

Therapie der CBD

Antiparkinson-Medikamente sind i. d. R. wirkungslos. Clonazepam kann helfen, den Myoklonus zu reduzieren. Nichtpharmakologische Strategien umfassen Physiotherapie, Beschäftigungstherapie und Logopädie (Kurz 2005).

Progressive supranukleäre Blickparese

Ähnlich wie bei CBD findet sich bei PSP (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) eine Kombination von neurologischen, kognitiven und psychiatrischen Symptomen. Eine Diagnose im Frühstadium ist oft schwierig, und erst der Krankheitsverlauf sichert die klinische Diagnose. Patienten mit PSP zeigen **neurologische Symptome** wie

- axialen Rigor,
- Bradykinesie,
- Standunsicherheit mit der Neigung, nach hinten umzufallen (Retropulsion),
- generell Gangunsicherheit mit Stürzen,
- Schluckstörungen,
- Sprechstörungen,
- Doppelbilder und
- Schwierigkeiten, den Blick nach unten zu richten.

Kognitive Symptome umspannen Aufmerksamkeitsstörungen, Verlangsamung, verringerte Wortflüssigkeit. Hingegen sind Praxie, Gedächtnis und Sprachfunktionen i. d. R. lange gut erhalten (Esmonde et al. 1996).

Bildgebungsstudien weisen bei PSP eine Atrophie frontaler, temporaler und parietaler kortikaler Regionen sowie des Hirnstamms auf (Foster et al. 1992). Auch bei PSP findet sich eine Stoffwechselstörung des Tau-Proteins, aber das Vererbungsrisiko ist i. d. R. gering (Sergeant et al. 1999).

Therapie der PSP

Die neurologischen Symptome sprechen nur schlecht auf L-Dopa oder andere dopaminerge Medikamente an (Litvan et al. 1996). Eine erfolgreiche Pharmakotherapie der kognitiven Symptome ist nicht bekannt. Wie bei CBD sind nichtpharmakologische Strategien, die sich auf die Gangunsicherheit und Sehstörung konzentrieren, von Nutzen.

Chorea Huntington

Chorea Huntington (HD, *Huntington's disease*) wird autosomal-dominant vererbt, entwickelt sich zumeist vor dem 50. Lebensjahr, und die Prävalenz liegt bei ungefähr 1/10.000 (Kurz 2005). Die klinische Symptomatik umfasst neurologische, kognitive und psychische Störungen. Typisch sind Chorea-artige hyperaktive Bewegungsstörungen, die sich bei psychischer Belastung verstärken können (Davies u. Ramsden 2001). Im weiteren Verlauf können sich Schluckstörungen, Koordinationsstörungen, Dystonie, Dysarthrie und Gangstörungen mit Stürzen entwickeln. Kognitive Beeinträchtigungen betreffen v. a. Aufmerksamkeit, Geschwindigkeit, Exekutivfunktionen und Gedächtnis. Psychiatrische Symptome beinhalten Depression, Aggression, Paranoia und Halluzinationen. Das Auftreten und die Kombination dieser Symptome variiert i. d. R. erheblich von Patient zu Patient.

Es besteht die Möglichkeit eines genetischen Tests, der die *CAG repeats* (Wiederholungen derselben Basensequenz) im IT 15-Gen auf Chromosom 4 bestimmt, das wiederum das Protein **Huntingtin** kodiert. Je höher die Anzahl der *repeats* (i. d. R. 40 oder mehr bei HD), desto größer das Risiko, dass die Krankheit symptomatisch wird.

In der Bildgebung zeigt sich eine typische Atrophie von Putamen und Caudatum.

Box

Da der genetische Test auf Chorea Huntington präsymptomatisch durchgeführt werden kann und noch kein kurativer Behandlungsansatz existiert, sollte der Test nur im Rahmen eines klinischen Protokolls eingesetzt werden mit klaren Richtlinien bezüglich psychologischer Betreuung vor und nach dem Test (Potter et al. 2004).

Therapie der HD

Es gibt gegenwärtig keine kurative Pharmakotherapie der HD. Für neurologische Symptome werden Substanzen wie Olanzapin, Riluzol und Amantadin empfohlen. Therapieansätze der psychiatrischen Symptome sind symptomatisch und umfassen den Einsatz von Antidepressiva, atypischen Antipsychotika und Benzodiazepinen (Bonelli et al. 2004). Adjuvante Sprechtherapie, Psychotherapie und physikalische Therapie finden oft Einsatz im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans.

Posteriore kortikale Atrophie

Bei der posterioren kortikalen Atrophie (PCA) handelt es sich um eine seltene neurodegenerative Fokaldemenz, die den Assoziationskortex im Parietal- und Okzipitallappen umfasst. Der diagnostische Begriff *progressive posterior cortical dysfunction* wurde kreiert, um dem Rechnung zu tragen, dass frühe Krankheitssymptome auftreten können, ohne sichtbare Zeichen einer Atrophie und ohne die diagnostischen Kriterien einer Demenz zu erfüllen (Black 1996; Renner et al. 2004). Der Krankheitsbeginn liegt i. d. R. im Präsenium, und typischerweise beklagen Patienten als erstes Symptom Sehbeeinträchtigungen und konsultieren häufig zunächst einen Ophthalmologen (Tang-Wai et al. 2004).

Patienten können zusätzlich ein **Gerstmann-Syndrom** (Agraphie, Akalkulie, Finger-Agnosie und Links-Rechts-Verwechslung) aufweisen. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln die Patienten eine globale Demenz (Medez

et al. 2002). Im Vergleich zur AD sind die visuospatialen Beeinträchtigungen deutlich stärker ausgeprägt als amnestische Probleme, und Patienten mit PCA weisen eine bessere Krankheitseinsicht, aber auch vermehrt depressive Symptomatik auf. Korrespondierend zur Klinik zeigt sich der Schwerpunkt der Pathologie in der strukturellen und funktionellen Bildgebung im parietookzipitalen Bereich (Nestor et al. 2003). Da Autopsiestudien bei Patienten mit PCA häufig AD-typische Pathologie finden und auch das APOE- 4-Allel AD-typisch vertreten ist (Tang-Wai et al. 2004), besteht die Meinung, dass es sich bei der PCA um eine seltene AD-Variante handeln könnte. Allerdings wurde auch von Fällen mit einer Pathologie mit typischen Charakteristika der PD, der DLK, der progressiven subkortikalen Gliose, kortikobasalen Degeneration oder von Prionerkrankungen berichtet (Kurz 2005).

Box

Die Symptomatik der PCA umfasst visuelle Agnosie, räumliche Orientierungsstörungen, Alexie, Ankleideapraxie, ideomotorische Apraxie und Balint-Syndrom (Simultanagnosie, okulomotorische Apraxie und optische Ataxie). Eine spezifische Pharmakotherapie existiert nicht.

Therapie der PCA

Ein spezifischer pharmakologischer Therapieansatz liegt nicht vor. Wegen der pathologischen Verwandtschaft mit der AD sollte ein Therapieversuch mit einem AChI in Erwägung gezogen werden. Strategien, die bei sehbehinderten Menschen und bei häufigen Stürzen Einsatz finden, können nützlich sein.

38.4.2 Allgemeine Therapieansätze für Demenz

Da besonders Übersichtsarbeiten die Wirksamkeit pharmakologischer Interventionen für die Gesamtgruppe der Demenzen untersuchen und nicht unbedingt isoliert für spezielle Unterformen, werden im Folgenden Beispiele für Pharmaka angeführt, die für eine Anwendung als **allgemeine Antidementiva** untersucht worden sind.

Lecithin

Lecithin ist ein Phospholipid, das cholinhaltig ist und den größten Anteil von aus Nahrungsmitteln stammendem Cholin liefert. In der Literatur findet sich die Hypothese, Lecithin könnte, durch ein erhöhtes Angebot an Cholin, die Synthese von Acetylcholin beschleunigen. Dies wiederum könnte dem Acetylcholinmangel, der typisch für die AD ist, entgegenwirken. Eine Cochrane-Übersichtsarbeit von 2000 untersuchte 12 Studien mit Lecithin, die Patienten mit AD, PD und subjektiven Gedächtnisbeschwerden betrafen. Die Autoren konnten jedoch keinen Beweis für eine signifikante Wirksamkeit von Lecitihin als Antidementivum erbringen (Higgins u. Flicker 2000).

Piracetam

Piracetam ist seit 1972 im klinischen Einsatz und damit das älteste Nootropikum. Der genaue Wirkungsmechanismus ist komplex und nicht eindeutig. Es wird vermutet, dass es mit verschiedenen Neurotransmittersystemen, wie dem dopaminergen und dem muskarinergen, im Gehirn interagiert. Darüber hinaus hat es einen antithrombotischen und rheologischen Effekt (Waegemans et al. 2002). Es wurde bereits vor Jahren bei Hirntraumata, Barbituratintoxikationen, zerebraler Hypoxie und Elektrokrampftherapie eingesetzt. Ein Cochrane-Review von 2004 berichtet von erheblichen Schwierigkeiten, taugliche Daten für eine Metaanalyse zu finden. Lediglich Daten über den GCI-Score (*Global Clinical Impressions Score*) von vier Studien konnten gepoolt werden. Die Ergebnisse der vier Studien waren heterogen, aber insgesamt fand sich eine OR von 3,43 (95%-Konfidenzintervall 2,32 bis 5,07) für eine klinische Verbesserung im Vergleich zur Plazebogruppe (Flicker u. Grimley Evans 2004). Es fanden sich keine signifikanten Ergebnisse bezüglich Daten zu spezifischen kognitiven Tests. In den Leitlinien der AWMF (2005) werden Nootropika in der Basistherapie der Alzheimer-Erkrankung als obsolet bewertet, bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Basistherapie oder anderer Ätiologie der demenziellen Erkrankung wird allerdings empfohlen, die Indikation für den Einzelfall zu prüfen.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba wird seit langem für die Behandlung von demenziellen Syndromen eingesetzt. Die Behandlung konnte in Studien allerdings nur eine wesentlich uneindeutigere Effektivität beweisen (Birks et al. 2002; Le Bars et al. 1997). Risiken können sich in der Indikation VD ergeben, wenn Ginkgo mit Antikoagulanzien zusammen eingesetzt wird, da hepatische metabolische Interaktionen entstehen können.

38.4.3 Therapie von Verhaltensstörungen bei Demenzen

Box

Unruhe, Aggressivität, Enthemmung, Angst, Depression und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, aber auch illusionäre Verkennungen und psychotische Symptome wie Wahnwahrnehmungen, paranoide Ideen und Halluzinationen können im Verlauf einer Demenz auftreten und werden symptomorientiert behandelt.

Bei im Rahmen einer mittelschweren bis schweren Demenz auftretenden Verhaltensstörungen, die gegebenenfalls mit depressiven und wahnhaften oder halluzinierenden Symptomen einhergehen, sollte zunächst eine Therapie mit AChI begonnen werden. Dies ist essenziell, um Antidepressiva und Antipsychotika einzusparen und damit mittelfristig sowohl anticholinerge Nebenwirkungen als auch Medikamenteninteraktionen bezüglich des Metabolismus zu minimieren.

Nach Abklärung etwaiger behandelbarer Ursachen der demenziellen Entwicklung und kausaler Behandlung soweit möglich nimmt jedoch die zielorientierte symptomatische Behandlung der Symptome eine wesentliche Stellung in der Demenzbehandlung ein.

Antipsychotika

Risperidon ist als einziges hochpotentes atypisches Antipsychotikum in Deutschland zugelassen für Verhaltensstörungen bei Demenzen in niedriger empfohlener Dosierung (bis 2 mg/d). Diese niedrigere empfohlene Dosierung beschränkt nach dem bisherigen Kenntnisstand auch die Verwendung der Depotform im Alter. Die Wirksamkeit ist gut belegt (DeDeyn 2006). In neueren Studien zu Risperidon in der Indikation psychotische Syndrome bei Demenzen mit insgesamt 1682 Patienten im Durchschnittsalter von 85 Jahren fand sich, wie in einem Rote-Hand-Brief berichtet wurde, eine signifikant erhöhte Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse bei vaskulären Risikopatienten gegenüber mit Plazebo Behandelten (3,3% vs. 1,2%), und es wurde die Empfehlung gegeben, regelmäßig zu prüfen, ob bei dementen Patienten eine Weiterbehandlung nach Abklingen der Symptomatik noch nötig ist, sowie bei vaskulären Risikopatienten eine strenge Indikationsstellung zu beachten. Andere atypische Antipsychotika sind bisher weder zugelassen noch explizit empfohlen für den Off-label-Gebrauch; sie können im Einzelfall jedoch hilfreich sein, insbesondere wenn sie keine anticholinergen Nebenwirkungen aufweisen (▶ 38.4.4).

Die **vaskulären Risiken** durch atypische Antipsychotika werden relativiert durch retrospektive Studien mit hohen Fallzahlen zum Vergleich der Nebenwirkungsprofile von atypischen und konventionellen Antipsychotika in dieser Indikation, die zum Ergebnis kommen, dass konventionelle Antipsychotika eher schlechtere vaskuläre Risikoprofile bieten (Lee 2004; Wang 2005; Schneeweiss 2007). Bezüglich Thromboembolien wurden ebenfalls keine Unterschiede zwischen konventionellen und atypischen Antipsychotika berichtet (Liperoti 2005).

Von der *Cochrane Collaboration* gibt es einen Review aus dem Jahr 2006 zur Anwendung von atypischen Antipsychotika bei älteren Patienten in der Indikation Schizophrenie. Es wurden darin lediglich drei Studien mit kleiner Fallzahl als qualitativ ausreichend akzeptiert, sodass keine wesentlichen Unterschiede der untersuchten Substanzen festgestellt werden konnten und nur die allgemeine Empfehlung der engen Indikationsstellung gegeben wurde (Marriot 2006). In Untersuchungen zur Anwendung von Antipsychotika in Pflegeheimen finden sich klare Hinweise auf nichtpharmakologische Faktoren (Ernährung, Bewegungsmangel etc.), die wichtigere Prognosefaktoren für vaskuläre Risiken darstellen als die eingesetzte antipsychotische Medikation. Zu hohe Dosierung der Antipsychotika und damit einhergehende Sedierung (mit den Folgen Bewegungsmangel, Appetitlosigkeit, Flüssigkeitsmangel) kann jedoch hier erst solche Problemfelder schaffen und mittelbar doch ein explizites pharmakologisch verursachtes Risiko darstellen, das jedoch aufgrund von Überdosierung oder länger als nötig beibehaltener hoher Dosis eher iatrogener Natur ist (Osborn 2006).

Daher zielen die aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von Antipsychotika bei Verhaltensstörungen im Rahmen von Demenzen auf regelmäßige Überprüfungen der Dosis und des Weiterbestehens der Indikation. A. Shah berichtete 2006 über eine Untersuchung, die für zwei ausgewählte atypische Antipsychotika (Risperidon und Olanzapin) explizit die Absetzbarkeit im Alter ohne erhöhte Risiken durch das Absetzen belegt (Shah 2006).

Antidepressiva

In der Behandlung depressiver oder ängstlicher Symptomatik sollten Antidepressiva mit möglichst geringer anticholinerger Wirkung eingesetzt werden. Werden im Rahmen einer demenziellen Entwicklung Verhaltensstörungen mit fluktuierendem Verlauf beobachtet, mit deliranten Zuständen und optischen Halluzinationen sowie einem parkinsonoiden Syndrom, so sollte an das Vorliegen einer DLK gedacht werden.

38.4.4 Therapie organisch-psychotischer Syndrome

Viele organische Erkrankungen können zumindest zeitweise mit psychotischen Störungen einhergehen. **Leitsymptome** können Halluzinationen sein, Ich-Störungen, Wahn und formale Denkstörungen. Das Erkennen einer organischen Genese (im Gegensatz zur bloßen symptomatischen Therapie einer vermeintlichen Schizophrenie) bildet die Basis einer erfolgreichen Therapieplanung.

Box

Isolierte Symptome aus dem Spektrum der psychotischen Symptome lassen eher an eine organische Genese denken als an das Vollbild einer paranoid-halluzinatorischen schizophrenen Störung.

Differenzialdiagnostisch sind psychotische Störungen bei vorliegender Organerkrankung abzugrenzen von einer

Schizophrenie mit ihrer charakteristischen Dualität von Plussymptomatik (meist akustische Halluzinationen in Form von gehörten Stimmen, Ich-Störungen wie Beziehungserleben oder Gedankeneingebung, Wahnwahrnehmungen – wahnhaft interpretierte Gegenstände oder Begebenheiten – und Wahneinfällen bis hin zum voll entwickelten Wahnsystem, formalen Denkstörungen bis hin zu einem denkzerfahrenem, ratlosen Zustand) und Minussymptomatik (Affektverflachung, Ambivalenz, Antriebsstörung, Anhedonie, Auffassungsstörungen, Merkfähigkeitsstörungen).

Eine eventuelle organische Genese ist jedenfalls diagnostisch abzuklären bei

- isolierten Geruchshalluzinationen (häufig bei Prozessen im Bereich der Hirnbasis),
- isolierten optischen Halluzinationen ohne Bewusstseinsstörungen (etwa das Sehen von beweglichen Objekten, wie es bei kortikalen Raumforderungen vorkommen kann) oder
- isolierten und insbesondere gleichförmigen akkustischen Halluzinationen (etwa das Hören beispielsweise eines Kinderchores, der repetetiv dasselbe Lied singt, wie es bei infektiösen oder neoplastischen Hirnstammprozessen vorkommen kann).

Box

Die Therapieplanung muss beim Vorliegen eines lokalen Prozesses eine Identifikation (Bildgebung, Labordiagnostik, weitere neurologische und ggf. neurochirurgische Abklärung) und Beeinflussung desselben zum Primärziel haben.

Wenn sich die Patienten von der Symptomatik ausreichend distanzieren können, kann auf eine symptomatische Pharmakotherapie von wahnhaften oder halluzinatorischen Symptomen verzichtet werden. Es sollte jedoch neben dem Angebot einer vorübergehenden Bedarfsmedikation mit **Benzodiazepinen** (insbesondere bei Hinweisen auf symptomatische epileptische Ereignisse) eine **symptomatische antipsychotische Medikation** angeboten werden, besonders wenn die psychotischen Symptome als sehr belastend erlebt werden. Bevorzugt ist an Medikamente mit geringer anticholinerger Wirkkomponente (etwa Risperidon, Paliperidon, Amisulprid, Ziprasidon, Haloperidol oder die niedrigpotenten Präparate Pipamperon und Melperon) und an Dosierungen ohne erhebliche Senkung der Krampfschwelle zu denken, da bei zentralen Prozessen, insbesondere wenn Fieber besteht oder antiinfektiöse Pharmaka zum Einsatz kommen, ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines anticholinergen Delirs gegeben ist und raumfordernde Prozesse mit dem Risiko einer symptomatischen Epilepsie einhergehen (Jain 2001). In der Regel ist die Behandlung mit Antipsychotika für organische psychotische Störungen eine Off-label-Indikation, jedoch besteht insbesondere bei klinischer Notwendigkeit, wenn sich Patienten nicht von der Symptomatik distanzieren können, keine wirksame pharmakologische Alternative.

Bei isolierten, ausgestalteten und bizarren oder phantastischen optischen Halluzinationen im Zusammenhang mit der Vorgeschichte einer Hirnschädigung oder einer Intelligenzminderung muss an eine »Propfpsychose« auf dem Boden einer Hirnschädigung oder Minderbegabung gedacht werden. Komplex-fokale Anfälle im Rahmen einer Hirnläsion können eine Symptomatik verursachen, die im Einzelfall mit psychotischen Störungen verwechselt werden, aber auch parallel vorliegen kann.

Box

EEG-Untersuchungen sind zur Abklärung psychotischer Symptome bei einer Vorgeschichte mit Hirnläsionen indiziert und führen bei positivem Befund epilepsietypischer Potenziale zu einer primär antikonvulsiven Therapiestrategie.

Hier kann eine ausführliche Erfassung des psychosozialen Umfelds bereits wichtige Erkenntnisse zur Differenzialdiagnose liefern. Auch nichtpharmakologische therapeutische Aspekte, etwa eine sinnvolle Beschäftigung, stabile Kontakte zu Bezugspersonen oder vertraute Umfeldstrukturen, Vermeidung von Drogenkonsum und eine regelmäßige Tagesstruktur können in der Therapieplanung eine wesentliche Rolle spielen. Wenn Antipsychotika zum Einsatz kommen, so gilt beim hirngeschädigten wie beim älteren Patienten das Primat der Vermeidung anticholinerger Substanzen und das Gebot der möglichst niedrigen Dosierung.

Box

Ebenfalls typischerweise an eine organische Genese lassen isolierte psychotische Symptome im Rahmen einer Funktionsstörung eines Sinnesorgans oder einer kognitiven Funktion denken.

Hinweisend auf eine organische Genese sind **isolierte psychotische Symptome**, beispielsweise

- wahnhaft interpretierte optische illusionäre Verkennungen im Rahmen eines Charles-Bonnet-Syndroms (Rovner 2006) bei fortschreitender Erblindung,
- wahnhaft interpretiertes Abhandenkommen von Besitztümern bei demenziellen Syndromen oder
- wahnhaft interpretiertes Beziehungserleben bei fortschreitender Schwerhörigkeit oder sensorischer Aphasie (was mitunter nur schwer zu diagnostizieren ist aufgrund der Sprachbarriere; Glickman 2007),
- Musikhalluzinationen bei fortschreitender Schwerhörigkeit (Griffiths 2000).

Box

Isolierte zoenästhetische Halluzinationen wie ein Dermatozoenwahn lassen ebenfalls an eine organische Genese denken.

Die Haut betreffende Sinnesstörungen mit wahnhafter Interpretation sollten immer organisch abgeklärt werden (wie etwa die vom Patienten wahnhaft als Ungezieferbefall interpretierten Paraesthesien im Rahmen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz oder wahnhaft interpretierte gestörte Immunreaktionen der Haut bei rheumatologischen Systemerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom oder anderen die Haut betreffenden Systemerkrankungen), da nur eine Behandlung der Grunderkrankung eine nachhaltige Therapie darstellt (deLeon 1992). Ein **Dermatozoenwahn** kommt allerdings auch insbesondere bei Kokainabusus vor. Einzelfälle wurden bei Hypothyreose, Multisystematrophie oder auch Diabetes und Herzinsuffizienz beschrieben. Neben der jeweiligen kausalen Therapie können atypische Antipsychotika hilfreich sein. Im Falle der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz sollten trotz der durch die Dialyse gesicherten Elimination keine Substanzen mit nephrotoxischen Nebenwirkungen zum Einsatz kommen.

Zur Indikation psychotischer Syndrome bei Vorliegen einer Demenz liegen eine Reihe von Studien zu Wirkung und Risiken verschiedener atypischer Antipsychotika vor. Zugelassen in Deutschland für die Indikation ist nur **Risperidon** (in alters- und störungsangepasster niedriger Dosierung), das eine Wirksamkeit belegen konnte. Im Folgenden sollen nur ergänzend zu den in ▶ 38.4.3 erläuterten Studiendaten einige weitere Literaturdaten zur Indikation psychotische Störungen bei Demenz angeführt werden.

Olanzapin ist bei guter antipsychotischer Wirkung in der Indikation Schizophrenie nur ein schwacher α_1-Adrenozeptorenblocker und hat daher im Vergleich zu anderen atypischen Antipsychotika weniger orthostatisch dysregulierende Nebenwirkungen (was bei erhöhter Sturzgefahr älterer Patienten ein wesentlicher Parameter ist), dabei aber ein deutliches Risiko für Gewichtszunahme und induzierten Diabetes sowie für anticholinerge Nebenwirkungen. In fünf neueren Studien zu psychotischen Syndromen bei Demenz mit zusammen 1662 Patienten im Durchschnittsalter von 78 Jahren, welche in einem Rote-Hand-Brief berichtet wurden, konnte jedoch bei gleichzeitig erhöhter Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse (1,3% gegenüber 0,4% unter Plazebo) keine signifikante Wirksamkeit gezeigt werden, allerdings auch eine insgesamt höhere Todesrate im Zusammenhang mit anderen Faktoren (Sedierung mit Dehydrierung, Stürzen, Pneumonie, Harninkontinenz), sodass eine Zulassung für diese Indikation nicht erfolgte und eine Behandlung von Psychosepatienten mit Demenz von Herstellerseite nicht empfohlen wird.

38

Amisulprid ist eine sehr selektive Substanz mit einer reinen D_2/D_3-antagonistischen Wirkung. Damit ergibt sich ein niedriges Nebenwirkungsspektrum für anticholinerge oder antihistaminerge Symptome. Im Vordergrund steht hier das Risiko von Prolaktinerhöhung und in höherer Dosierung von extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS). In niedriger Dosierung wird Amisulprid eine gute antidepressive und die Minussymptomatik bessernde Wirkung zugeschrieben, aber ausführliche Studien zur Sicherheit in der Indikation Psychosen bei Demenzen liegen nicht vor.

Ziprasidon wird bei älteren Patienten aufgrund der potenziellen Induktion von QTc-Zeit-Verlängerungen nur bei Vorliegen einer unauffälligen kardialen Basisdiagnostik eingesetzt. Ausführliche Studien zur Psychose bei Demenz liegen nicht vor. Es ist zu erwarten, dass das günstige Wirkprofil mit zusätzlichem 5-HT_{1A}-Rezeptoragonismus und einer geringen SSRI- und SNRI-Wirkung (neben der bei anderen atypischen Antipsychotika bekannten 5-HT_{2A}- und geringeren D_2-Rezeptorblockade) eine positive Wirkung auf postpsychotische Depressionen zeigt, aber dies ist noch nicht in Studien explizit belegt. Günstig kann im Nebenwirkungsprofil die Neutralität bezüglich Prolaktin, Diabetes und Gewichtszunahme sein. (Nach Umstellung von anderen Antipsychotika auf Ziprasidon konnte Gewichtsreduktion gezeigt werden.) Im Aufdosieren und im Verlauf sind EKG-Kontrollen zu empfehlen.

Sertindol, eine Substanz, die bei guter Wirkung in der Indikation Schizophrenie aufgrund von in Einzelfällen erheblichen QTc-Zeit-Verlängerungen und Todesfällen einige Jahre vom Markt genommen worden war, ist seit 2006 wieder in Deutschland zugelassen, jedoch für den Einsatz im Alter nur unter deutlich einschränkenden Vorsichtsmaßnahmen empfohlen (nur Medikament der zweiten Wahl nach vorherigem Nichtansprechen auf ein anderes Präparat, gründliche kardiovaskuläre Abklärung im Vorfeld, EKG vor und nach jeder Dosiserhöhung sowie alle drei Monate). Studien zur Indikation Psychose bei Demenz liegen nicht vor.

Für die Gruppe der Antipsychotika gibt es neuere Vergleichsstudien zu **QTc-Zeit-Verlängerungen**. In absteigender Reihenfolge bezüglich Gefährdung durch QTc-Zeit-Verlängerung sind zu nennen: Thioridazin, Sertindol, Ziprasidon, Pimozid, Chlorpromazin, Quetiapin, Risperidon, Haloperidol und Olanzapin (Czekalla 2001). In ▶ Kap. 55 (▣ Tab. 55.2) wird ein Überblick über häufig verordnete Substanzen mit potenziell QTc-Zeit-verlängernder Wirkung gegeben (Haddad 2002; Taylor 2003).

Aripiprazol ist ein partieller D_2-Agonist, der ein gutes Nebenwirkungsprofil verspricht (bezüglich Gewicht, Prolaktin, QTc-Zeit, EPS und anticholinergen Nebenwirkungen), wird jedoch explizit nicht zum Einsatz bei dementen Patienten mit psychotischen Symptomen empfohlen aufgrund von in Studien belegten zerebrovasku-

lären Ereignissen. Neuere Therapiestrategien setzen Aripiprazol in der Kombination mit anderen Antipsychotika mit dem Ziel der Nebenwirkungsreduktion ein (Ziegenbein 2005). In drei Studien zu psychotischen Syndromen bei Demenz mit 938 Patienten im Durchschnittsalter von 84 Jahren fanden sich, wie in einem Rote-Hand-Brief berichtet, mehr zerebrovaskuläre Ereignisse (1,3% vs. 0,6% unter Plazebo). Eine Zulassung für Verhaltensstörungen oder Psychosen bei Demenz wird daher vom Hersteller nicht angestrebt und die Behandlung hierfür nicht empfohlen.

Neu zugelassen ist in Deutschland im Jahr 2007 für die Indikation Schizophrenie ohne Altersbeschränkung (nicht für Demenz) **Paliperidon**, das als wirksamer Metabolit von Risperidon vorwiegend renal verstoffwechselt wird und damit Vorteile in der Verträglichkeit insbesondere bezüglich Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten erwarten lässt. Paliperidon ER (Paliperidon *extended release*) ist das erste atypische Antipsychotikum in oraler retardierter Form und zeigt geringere Plasmaspitzenspiegel, was auf eine weitere Verbesserung der Verträglichkeit schließen lässt (Kane et al. 2006).

Zusammenfassend wird in der aktuellen Literatur bei organischen psychotischen Störungen wie auch bei Verhaltensstörungen im Rahmen von Demenzen bei klinischer Notwendigkeit (und Versagen von nichtpharmakologischen Strategien) der Einsatz von atypischen Antipsychotika (und eingeschränkt auch von konventionellen Antipsychotika) in niedriger Dosierung befürwortet, da keine wirksame pharmakologische Alternative besteht. Es wird jedoch zu regelmäßiger Dosisüberprüfung und Re-Evaluation der Indikation geraten (aktuelle Übersichtsarbeiten: Wang 2005; Schneeweiss et al. 2007; Schneider et al. 2006; Raivio et al. 2007; Gill et al. 2007).

Box

Bei Vorliegen von psychotischen Symptomen im Kontext von pathologischen metabolischen Parametern ist zunächst an eine organische Genese der psychotischen Symptome zu denken.

Im Rahmen von metabolischen Störungen können **schizophreniforme Syndrome** auftreten bei
- Hypothyreose,
- Hyperthyreose,
- Hashimoto-Enzephalitis (Chong 2003),
- Hypophysenraumforderungen,
- Hypoparathyreoidismus,
- Vitamindefiziten, insbesondere Vitamin B_{12} (Berry 2003),
- Niereninsuffizienz sowie Leberinsuffizienz.

Da die psychotischen Symptome der übrigen klinischen Symptomatik vorausgehen können und die metabolischen Störungen meist in einem therapierelevanten Zeitfenster noch kausal erfolgreich gebessert werden können, gehört eine **Laborbasisdiagnostik** mit Parametern für die o. g. Störungen zur Grundabklärung eines jeden schizophreniformen Syndroms. Bei Hinweisen auf metabolische Störungen in der Basisdiagnostik können weitere Stoffwechselfunktionstests Aufschluss über die Störung liefern. Neben einer kausalen Therapie können atypische Antipsychotika hilfreich sein. Bei Funktionsstörungen der Hypophyse sollte auf Substanzen mit potenzieller Prolaktinerhöhung im Nebenwirkungsprofil (Amisulprid, Risperidon, konventionelle Antipsychotika) verzichtet werden.

Bei gleichzeitigem Vorliegen von wahnhaften oder halluzinierenden Symptomen mit einer zunehmenden qualitativen Bewusstseinsstörung, neurologischen Fokaldefiziten oder Fieber mit grippeartigem Krankheitsgefühl ist immer auch an ein infektiöses Geschehen zu denken, auf dem Boden einer viralen, bakteriellen, parasitären oder immundefizitären Genese. Diagnostisch beweisend ist bei infektiösen Noxen die Erregerisolierung (insbesondere auch im Liquor). Erfolglose Erregeridentifizierung sollte dann aber auch an seltene Autoimmunerkrankungen des ZNS oder limbische Enzephalitiden denken lassen. In Frage kommen etwa das Morvan-Syndrom (mit charakteristischer Neuromyotonie), limbische Enzephalitiden (mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen), die paraneoplastische limbische Enzephalitis (PLE, mit anterograden Gedächtnisstörungen und epileptischen Anfällen) oder nichtparaneoplastische autoimmun vermittelte limbische Enzephalitiden, die z. T. steroidresponsiv sind (Vernino 2007).

Psychotische Symptome, insbesondere optische szenische Halluzinationen, die mit fluktuierenden Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheitszuständen, Fehlhandlungen und erheblichen Schlafstörungen einhergehen, lassen an ein Delir denken (Hamrick 2006). Es ist entscheidend für die Therapieplanung, dies von einer Schizophrenie oder einer schizophreniformen Psychose bei organischer Grunderkrankung abzugrenzen, da einige der bestwirksamen atypischen Antipsychotika (insbesondere Clozapin und Olanzapin) deutliche anticholinerge Wirkungen entfalten und daher ein auf anticholinergen Mechanismen beruhendes Delir erheblich verschlimmern können anstatt es zu bessern.

Auch von **Intoxikationen** durch psychotrope Substanzen oder durch Medikamente, die in höherer Dosis psychotrope Wirkungen entfalten, sind die organischen Psychosen abzugrenzen. Intoxikationen können im Rahmen von Abusus illegaler Substanzen auftreten, in suizidaler Absicht, durch Fehlhandlungen bei kognitiven Störungen oder durch chronische unwissentliche Belastung. Wegweisend für Intoxikationen sind entgleiste internistische und vegetative Parameter, fluktuierende Erregungszustände im Wechsel mit somnolenten Zuständen, tenden-

zielle allmähliche Verschlechterung und nicht zuletzt eine hinweisende Anamnese oder Fremdanamnese.

Box

Im Rahmen der medikamentösen Therapie der Parkinson-Erkrankung kann es zu psychotischen Störungen mit Halluzinationen, Ängsten und Wahnsymptomen kommen.

Differenzialdiagnostisch ist **bei PD** zu unterscheiden, ob eine Psychose auf dem Boden einer dopaminergen Therapie vorliegt oder eher ein Delir auf dem Boden einer auch anticholinerg ansetzenden Antiparkinson-Therapie. Zur Behandlung der medikamenteninduzierten psychotischen Störungen im Rahmen der dopaminagonistischen Therapie eines M. Parkinson ist **Clozapin** in niedriger Dosis Mittel der ersten Wahl und das einzige für diese Indikation zugelassene Antipsychotikum in Deutschland. Trotz des breiten Nebenwirkungsprofils von Clozapin ist es die bestdokumentierte Substanz für diese Indikation und gerade aufgrund der anticholinergen Wirkungsanteile eine gute Ergänzung zur Pharmakotherapie der PD (obwohl die anticholinergen Wirkungen im Einzelfall nicht eindeutig vorhersagbar sind, da Clozapin auch eine partiell-agonistische Wirkung an m_1- und m_4-Rezeptoren entfaltet). Die Existenz einer Generikazulassungsformulierung von Clozapin ohne die Verpflichtung zu anfangs wöchentlichen, im weiteren Verlauf vierwöchentlichen Blutkontrollen bezüglich des Risikos von **Agranulozytosen** sollte allerdings nicht über die Risiken im Nebenwirkungsprofil der Substanz hinwegtäuschen. Clozapin kann Agranulozytosen verursachen, daneben aber auch zu Miktionsstörungen, Darmatonie, Myo- und Endokarditiden, Tachykardien, einer Krampfschwellensenkung oder einem Delir führen.

Ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und bereits erwiesene Evidenz der Wirkung in dieser Indikation hat **Quetiapin**, aber weniger anticholinerge Wirkstärke (wie im Zusammenhang mit Parkinson-Pharmakotherapie erwünscht). Von **Olanzapin** wird bei der derzeitigen Evidenzlage eher abgeraten (Miyasaki et al. 2006). Einzelne Publikationen berichten über erfolgreiche Medikationsversuche mit **Ziprasidon** oder **Aripiprazol** mit dem Vorteil der geringeren Nebenwirkungen oder geeigneterer i.m.-Applikationsformen (Lopez-Meza 2005; Gomez-Esteban 2005; Oechsner 2005; Singh Ajit 2007). Es finden sich jedoch auch Publikationen, die über einzelne Fälle von Verschlechterung unter Aripiprazol berichten (Schönfeldt-Lecuona et al. 2004; Wickremaratchi et al. 2005), und eine kleinere offene Studie (n = 14), in der sich die Hälfte der Patienten (n = 7) bezüglich der Psychose und/oder bezüglich motorischer Symptome verschlechterte (Friedman et al. 2006).

Auf starke Dopaminantagonisten sollte verzichtet werden, es sei denn, es liegt (ggf. zusätzlich überlagernd) ein pharmakologisch bedingtes anticholinerges oder anderweitig entstandenes Delir vor (etwa postoperativ, anämiebedingt, infektionsbedingt oder aufgrund von Elektrolytverschiebungen). Dann sollte zunächst dieses wirksam behandelt werden. Die AWMF-Leitlinien (2005) empfehlen zusätzlich als Änderung des therapeutischen Primärregimes folgendes Vorgehen: Tritt die Psychose ohne vorherige Medikationsänderung auf, sollte eine **Änderung der Medikation** in der folgenden Reihenfolge durchgeführt werden:
- Absetzen von Anticholinergika und trizyklischen Antidepressiva,
- Absetzen oder Reduktion von Selegilin, Amantadin, Budipin,
- Absetzen oder Reduktion von Dopaminagonisten,
- Absetzen oder Reduktion von Katecholamin-*O*-Methyltransferase(COMT)-Hemmern,
- Reduktion von L-Dopa auf die niedrigstmögliche Dosierung als letzte Maßnahme.

Von den organisch bedingten psychotischen Syndromen abzugrenzen sind psychotische Störungen auf dem Boden anderer psychischer Störungen, etwa einer bipolaren Störung, einer schizoaffektiven Störung, einer polymorphen psychotischen Störung, einer Persönlichkeitsstörung oder einer wahnhaften Störung.

38.4.5 Therapie organischer depressiver Syndrome

Box

Depressive Syndrome begleiten viele organische Störungen, teils aufgrund von direkt das serotonerge und noradrenerge System betreffenden Mechanismen, teils aufgrund von durch das Immunsystem oder die HPA-Achse vermittelten Mechanismen, teils aufgrund von chronischer Schmerzsymptomatik oder auch nur im Rahmen einer Anpassungsstörung an die Einschränkungen von Lebensqualität und Lebensperspektive mit einer chronischen organischen Erkrankung.

Als direkt depressive Symptomatik vermittelnde Störungen kommen zunächst die **metabolischen Störungen** in Frage. Aufgrund der kausalen Behandelbarkeit vieler metabolischer Störungen innerhalb eines Zeitfensters nach Erstauftreten der Symptomatik ist eine Basisdiagnostik auf folgende Störungen Bestandteil jeder gründlichen Abklärung einer depressiven Symptomatik:
- Hypothyreose,
- Hyperthyreose,

- Hashimoto-Enzephalitis (Chong 2003),
- Hypophysenraumforderungen,
- Hypoparathyreoidismus,
- Vitamindefizite (insbesondere Vitamin B_{12}),
- Eisenmangel und andere Anämien,
- arterielle Hypertonie und
- (medikamenteninduzierte) Hypotonie sowie
- Herzrhythmusstörungen.

Sollten trotz Behandlung der Grundstörung weiterhin depressive Symptome vorherrschen, so sollten erneut eine diagnostische Einschätzung des Syndroms und eine Re-Evaluation der Primärtherapiestrategie erfolgen. Bei vorwiegend mit Antriebsarmut, Morgentief und gedrückter Stimmung einhergehenden Störungen durch metabolische Erkrankungen kommen **SSRI** als symptomatische Mittel der ersten Wahl in Frage sowie SSNRI (wie Venlafaxin und Duloxetin). Insbesondere bei metabolischen Syndromen mit Gewichtszunahme sollte auf trizyklische Antipsychotika und Mirtazapin verzichtet werden. Stehen hingegen Schlafstörung, agitierte Symptomatik und Gewichtsverlust aufgrund von Appetitstörungen im Vordergrund, so ist **Mirtazapin** ein schnell wirksames und nebenwirkungsarmes Antidepressivum (Holm 1999). Bei Depressionen im Rahmen von Diabetes mellitus gibt es Evidenz für den vorteilhaften Einsatz von SSRI auch zur Stabilisierung des Glucosestoffwechsels (Godnick 2001).

Bei Vorliegen von muskuloskelettalen Symptomen, schubförmigem Verlauf und insbesondere wechselnden Schmerzsymptomatiken kommen eine Reihe von Differenzialdiagnosen in Frage, die eine Primärintervention bezüglich der Grunderkrankung erfordern, etwa Autoimmunerkrankungen (wie Systemischer Lupus erythematodes und andere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, Enzephalomyelitis disseminata sowie primäre und sekundäre Myasthenien) oder postinfektiöse Syndrome (etwa nach einer Mononukleose, einer peripheren Zoster- oder einer ZNS-Infektion). Neben der direkten depressiven Symptomatik können einige dieser Erkrankungen **sekundäre affektive Syndrome** als Folgesyndrome einer immunsuppressiven Therapie (insbesondere Kortikosteroide) bewirken. Auch können bei langjähriger Behandlung allergischer Grunderkrankungen mit Antihistaminen der ersten Generation medikamenteninduzierte psychische Symptome auftreten. Hier bietet sich ein Wechsel zu Antihistaminen der zweiten Generation an (etwa Desloratadin, Levocetirizin oder Ebastin), welche selektivere H_1-Antagonisten und weniger lipophil sind, daher die Blut-Hirn-Schranke schwerer überqueren und damit weniger anticholinerge und α-Adrenozeptor-antagonistische ZNS-Nebenwirkungen verursachen. Vorteile bieten auch ihre Inhibition proinflammatorischer Zytokine sowie die Verträglichkeit bei hepatischer oder renaler Insuffizienz (Hansen 2005).

Nicht immer kann bei Identifikation einer medikamenteninduzierten Depression die Substanz abgesetzt werden. Dann sollte symptomatisch antidepressiv behandelt werden, und auch nichtpharmakologische Interventionen sollten nicht vergessen werden. Ein postinfektiöser Normaldruckhydrozephalus nach ZNS-Infektion sollte als Differenzialdiagnose nicht übersehen werden bei vorwiegend antriebsarmem, depressiv und pseudodement wirkendem Bild. Hier können das breitbasige Gangbild und die typischen Miktionsstörungen wegweisend sein. Nach diagnosebestätigender Bildgebung ist die möglichst frühzeitige Druckentlastung entscheidend für den Verlauf.

Die genannten und andere Grunderkrankungen (wie neoplastische Erkrankungen oder degenerative Skeletterkrankungen) können zu **chronischen Schmerzsyndromen** führen, die ihrerseits häufig mit depressiver Symptomatik einhergehen.

Box

Chronische Schmerzsymdrome führen besonders im Alter über verschiedene Transmissionswege zu depressionsfördernden Stoffwechsellagen. Die durch chronische Schmerzsyndrome verursachte Funktionsunfähigkeit führt zusätzlich zu depressiven Syndromen. Unregelmäßiger Gebrauch von Analgetika und Hypnotika kann die Symptomatik aggravieren.

Zahlreiche Studien zeigen, dass chronische Schmerzsyndrome im Alter häufiger mit einer depressiven Symptomatik einhergehen als im jüngeren Erwachsenenalter (Turk 1995). Zum Teil ist dies auf die verringerte Kompensationsfähigkeit bei degenerativen Veränderungen in zahlreichen Transmissionswegen von der Peripherie über Zentren im Hirnstamm und Mittelhirn bis zu den kortikalen Arealen zurückzuführen. Es wird jedoch auch häufig die mit chronischen Schmerzsyndromen einhergehende Funktionsunfähigkeit von älteren Menschen als aussichtsloser und beeinträchtigender erlebt als im jüngeren Lebensalter. Studien zeigen eine direkte Korrelation zwischen erlebter Funktionsunfähigkeit und depressiven Symptomen und damit einhergehenden schwerwiegenderen Schmerzsymptomen (Williamson u. Schulz 1992).

Entscheidend ist auch die Analyse des Schmerzcharakters, da für den **protopathischen Nervenschmerz** andere pharmakologische Ansätze Wirksamkeit besitzen als für einen Muskel-, Gelenk- oder Knochenschmerz. Die Studienlage zur Pharmakotherapie des neuropathischen Schmerzes beruht im Wesentlichen auf Studien zur postherpetischen Neuralgie und zur Diabetespolyneuropathie, nur wenige Studien fokussieren auf zentralen Schmerz, Trigeminusneuralgie oder andere periphere Neuropathien. Empfohlen werden hierfür zugelassene Pharmaka aus der Gruppe der **Antikonvulsiva**, wobei auf-

grund der minimalen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten die renal verstoffwechselten Substanzen **Pregabalin** und **Gabapentin** Präparate der ersten Wahl sind (Attala et al. 2006). Auch unter den **Antidepressiva** werden eine Reihe von Substanzen in den Leitlinien der EFNS (*European Federation of Neurological Societies*) als evident wirksam zur Behandlung des protopathischen Schmerzes empfohlen. Neben den in Deutschland für chronische Schmerzen zugelassenen und in Studien gut als wirksam belegten trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Trimipramin) sind in erster Linie aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils **Venlafaxin** und **Duloxetin** zu nennen. Duloxetin wurde mittlerweile für den neuropathischen Schmerz im Rahmen von Diabetes zugelassen. Reine SSRI hingegen scheinen bisher keine vergleichbar gute Wirksamkeit in der Therapie des protopathischen Schmerzes gezeigt zu haben (Attala et al. 2006).

Im Gegensatz zum neuropathischen Schmerz ist als Therapie für **Tumorschmerzen** das WHO-Stufenschema gut etabliert (Beginn mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, steigernd über Opioide hin zu Opiaten). Auch in der analgetischen Therapie von Tumorerkrankungen wie auch chronischen Erkrankungen mit vorwiegend Muskel-, Gelenk- oder Knochenschmerzen sollten **Antidepressiva** eingesetzt werden, um gut wirksame, aber nebenwirkungsreichere Analgetika zu sparen. Insbesondere können potenziell nieren- und lebertoxische nichtsteroidale Antiphlogistika oder sedierende und potenziell zu Gewöhnung und Entzugssymptomatik oder Verwirrtheitszuständen führende Opioide und Opiate eingespart werden. Neben den oben Genannten kommt hier auch **Mirtazapin** in Frage, das in Studien Wirksamkeit gezeigt hat (Theobald 2002). Es bietet bei konsumierenden Erkrankungen mit der drohenden Entwicklung einer Kachexie den weiteren Vorteil der Appetitanregung.

Eine Reihe von degenerativen ZNS-Systemerkrankungen (mit oder ohne Demenzsymptomatik) geht einher mit im Verlauf zunehmenden **Störungen von frontal-subkortikalen Transmissionswegen**, die für affektive Funktionen entscheidend sind. Hier kommen u. a. in Frage (Tekin 2002):

- Alzheimer-Demenz,
- kortikobasale Degeneration,
- frontotemporale Degeneration,
- Chorea Huntington,
- Parkinson-Erkrankung,
- Multisystematrophie,
- vaskuläre subkortikale Demenz,
- Binswanger-Erkrankung.

In ▶ 38.4.1 wurden bereits Differenzialdiagnostik und Therapie der primär kognitiven Symptomatik besprochen. An dieser Stelle soll noch einmal betont werden, dass affektive (und insbesondere depressive) Symptomatik im Rahmen einer degenerativen ZNS-Systemerkrankung jedenfalls eine symptomatische Behandlungsindikation darstellt (Cummings 1999). Sowohl SSRI (wenn Antriebsarmut oder Ängste vorherrschen) als auch kombiniert an noradrenergen und serotonergen Mechanismen ansetzende Antidepressiva (Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin) können zum Einsatz kommen. Trizyklische Antidepressiva sind nicht mehr erste Wahl aufgrund der Nebenwirkungsprofile bei bereits bestehenden organischen ZNS-Defiziten. Bei Mischbildern mit wahnhaften, halluzinierenden oder manischen Symptomen können niedrig dosierte **atypische Antipsychotika** hilfreich sein, da sie in vielfacher Hinsicht affektiv stabilisierende Wirkungen zeigen. Insbesondere kommen die bereits für bipolare Störung zugelassenen Präparate **Olanzapin**, **Quetiapin**, **Risperidon** und **Ziprasidon** in Frage.

Insgesamt liegen jedoch für die Pharmakotherapie von affektiven Störungen bei ZNS-Systemerkrankungen nur wenige Studienergebnisse vor. Es sollte nicht vergessen werden, **nichtpharmakologische Therapieoptionen** mit einzubeziehen, etwa psychotherapeutische Hilfen in der Krankheitsbewältigung, Unterstützung durch komplementäre Einrichtungen zur Aufrechterhaltung von Kontakten und sinnstiftenden Tätigkeiten sowie physio- und ergotherapeutische Ansätze zur möglichst langen Erhaltung von betroffenen Körperfunktionen. Im Fall der PD wurden im Rahmen von **tiefer Hirnstimulation** zur operativen Therapie motorischer Symptome auch Besserungen der affektiven Störungen gesehen, für die Indikation Depression bei M. Parkinson kann die operative Stimulation des Nucleus subthalamicus aber bisher nur als experimentell gelten (Perioll 2006; Mijasaki 2006).

Speziell auf die im höheren Alter häufige **Depression bei Multimorbidität** soll hier noch näher eingegangen werden. Die schleichende Entwicklung einer depressiven Symptomatik wird oft nicht erkannt und daher nicht konsequent behandelt. Wenn andere Grunderkrankungen aus dem somatischen oder demenziellen Spektrum bekannt sind, dann werden depressive Symptome häufig der Grunderkrankung zugeordnet, und eine adäquate Depressionstherapie unterbleibt.

Im Vordergrund der Symptomatik stehen meist

- Müdigkeit,
- Appetitlosigkeit,
- Antriebsverlust,
- Anhedonie,
- sozialer Rückzug und
- kognitive Beeinträchtigungen.

Bei Verlusten im sozialen Umfeld (Partnerverlust, nachlassende Arbeitsinhalte, verringerte Mobilität, reduzierte Autonomie im Wohnumfeld, finanzielle Einschränkungen) und Behinderungen oder Bedrohungen durch andere Erkrankungen neigen sowohl die Patienten als auch das Umfeld dazu, auch schwere und anhaltende de-

pressive Symptomkomplexe als normale Trauerreaktion zu interpretieren und nicht zu behandeln. Nicht übersehen werden sollten auch jene im Alter sehr häufigen Depressionen, die sich vorwiegend durch Somatisierungsstörungen oder hypochondrische Symptomatik zeigen, wobei die berichteten Inhalte auch depressionsassoziierte Störungen betreffen können wie Obstipation, Schlafstörungen, Gewichtsverlust oder angstassoziierte kardiologische Symptomatik. Im Vergleich mit Jüngeren berichten ältere Patienten in Selbstbeurteilungsskalen weniger über affektive oder psychosoziale Defizite, hingegen häufiger über somatische Beschwerden (Lyness 1995).

Die Behandlung einer Depression im Alter sollte mit ausreichend langsamer Aufdosierung der Antidepressiva begonnen werden (um Compliance-Defiziten vorzubeugen), dann jedoch sollte in ausreichend hoher Dosis therapiert werden, um eine wirkliche Reduktion der Symptomatik zu erreichen. Persistierende Symptomatik ist oft auf inkonsequente und unterdosierte Medikation zurückzuführen oder auf Compliance-Probleme aufgrund von nicht kommunizierten Ängsten oder krankheitsbedingter Vergesslichkeit bei der Einnahme.

Nicht vergessen werden sollten **nichtpharmakologische Interventionen** bei depressiven Syndromen, insbesondere im Alter. Hierunter fallen Maßnahmen zur Verbesserung der körperlichen Aktivität, der sozialen Kontakte und Aktivitäten, der Schlafhygiene oder auch die Lichttherapie (Craighead 2002). Bei therapieresistenten Depressionen im Alter und insbesondere bei Patienten mit lebensgefährdendem Stupor mit Nahrungsverweigerung oder bei schwer wiegenden Erkrankungen der Niere oder Leber, welche ausreichende Medikationsdosen verhindern, stellt die Elektrokrampftherapie (EKT) eine Alternativtherapie dar. In Studien mit älteren Patienten konnte bei unipolarer EKT auch im Alter ein geringes Nebenwirkungsspektrum gezeigt werden. EKT kann bei einer schweren Depression mit Suizidalität lebensrettend sein (Rabheru et al. 1997)

38.4.6 Therapie von Erregung und Impulsivität

Der Diagnostik der zugrunde liegenden Störung kommt bei akuten oder wiederholt auftretenden bekannten Störungen der Impulsivität mit Erregungszuständen eine hohe Bedeutung für den Therapieerfolg zu. Erregungszustände mit sehr fluktuierendem Auftreten treten auf

- bei katatoner oder paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie,
- schizoaffektiven Psychosen,
- bipolaren Störungen,
- histrionischen und emotional instabilen Persönlichkeitsstörungen wie auch bei
- akut polymorphen Psychosen.
- Diese psychiatrischen Grunderkrankungen sind von Intoxikationen mit illegalen Drogen oder Alkohol abzugrenzen, was sich im Einzelfall aufgrund von parallelem Auftreten im Rahmen von Doppeldiagnosen nur durch toxikologische Analyse verifizieren lässt.
- Daneben gibt es jedoch eine Reihe von organischen Störungen, die mit fluktuierenden Erregungszuständen einhergehen können.

Unter den Stoffwechselstörungen kommt die Porphyrie differenzialdiagnostisch ebenso in Frage wie primär hepatische oder renale Insuffizienzsyndrome. Die Akuttherapie der Porphyrie, eine i.v.-Gabe von Glucose, kann im Zweifelsfall ex juvantibus appliziert werden, wenn eine Diagnostik im Akutfall nicht möglich ist.

Auf Impulskontrollstörungen und Erregungszustände im Rahmen von degenerativen Erkrankungen und Demenzen ist bereits eingegangen worden. Ähnliche therapeutische Herausforderungen bieten jedoch auch die **Erregungs- und Verhaltensstörungen bei Intelligenzminderung** aufgrund frühkindlicher Hirnschädigung oder nach Schädel-Hirn-Trauma. Ihnen ist nicht allein mit pharmakologischen Strategien zu begegnen. Wie schon zum Syndrom psychotischer Störungen bei Intelligenzminderung erwähnt, gehört eine Ursachenklärung der Erregungszustände im psychosozialen Umfeld zur Basisabklärung.

Risperidon ist zugelassen für die Therapie von Verhaltensstörungen bei Intelligenzminderung, aber auch andere nichtanticholinerge Substanzen in niedriger Dosierung können hilfreich sein. Von einer längerfristigen Anwendung von Benzodiazepinen ist zum einen aufgrund der Gewöhnungsgefahr abzuraten, zum anderen bergen die von intelligenzgeminderten Patienten als in der Wirkung angenehm empfundenen Tranquilizer die Gefahr der ungewünschten Konditionierung von inadäquatem Verhalten mit belohnender Gabe von Benzodiazepinen. Es ist erfolgversprechender, erwünschtes Verhalten mit kleinen Belohnungen (in Form von Aufmerksamkeit, Zeit mit dem Betreuer oder vom Patienten bevorzugten Gegenständen) zu honorieren und diese Anreizkoppelung durch Konsequenz auf Seiten der Bezugspersonen für den Patienten verlässlich und berechenbar zu gestalten.

Epileptische komplex-fokale Anfälle können in seltenen Fällen mit Erregungszuständen einhergehen. Abzugrenzen ist gegen eine psychogene Genese, wie sie auch parallel bei bekannter Epilepsie auftreten kann. Wegweisend ist die mangelnde Beeinflussbarkeit eines epileptischen Geschehens mit kommunikativen Mitteln. Benzodiazepine wirken im Akutfall bei beiden Störungen, es sollte jedoch vermieden werden, psychogene Handlungen mit hohen Tranquilizer-Dosen zu therapieren, um einer appellativen Häufung psychogener Ereignisse mit damit einhergehendem Abusus von Benzodiazepinen vorzubeugen.

Durchgangssyndrome nach Narkosen können einerseits aufgrund von hypoxischen Defiziten entstehen, aufgrund von Elektrolytverschiebungen oder postoperativer Anämie, andererseits auch aufgrund von anticholinergen Wirkungen der prä- und intraoperativen Pharmaka; insbesondere Muskelrelaxanzien und die Narkotika selbst kommen hierfür in Frage. Eine differenzialdiagnostische Entscheidung zwischen hypoxischen Zuständen und anticholinergem Delir oder Delir anderer Genese kann häufig zunächst nicht getroffen werden, sodass im Zweifelsfall wie im Vorliegen eines Delirs behandelt wird.

38.4.7 Therapie deliranter Syndrome

Aufgrund der Häufigkeit des Auftretens und der pharmakotherapeutischen Notwendigkeit der Abgrenzung des Delirs von Psychosen oder demenziellen Syndromen soll die für den Therapieerfolg entscheidende Differenzialdiagnose des Delirs näher erörtert werden. Das Delir bezeichnet eine akute, transiente, globale organische Störung der höheren Hirnfunktionen, unter Einbeziehung von Bewusstsein, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Denken, Gedächtnis, Psychomotorik, Emotionalität und Schlaf-Wach-Rhythmus. Der Schweregrad der Bewusstseinsstörung kann fluktuieren, er kann bei anhaltenden organischen Störungen (etwa der hepatischen Insuffizienz, neoplastischen Erkrankungen oder subakuten bakteriellen Endokarditiden) aber auch über viele Wochen bestehen (Dilling et al. 2005). Nach längerer schwerer intensivpflichtiger Erkrankung können auch permanente kognitive Defizite entstehen (Hopkins et al. 2006).

Box

Das zentrale Leitsymptom in der Abgrenzung des Delirs zur Psychose sind optische Halluzinationen (insbesondere ausführliche szenische Halluzinationen oder mit nestelnden Such- und Greifbewegungen einhergehende Halluzinationen etwa von Flusen auf Bettuch und Kleidung, kleinen Gegenständen oder Tieren in der Nähe von Bodenkanten oder spinnwebenartigen Strukturen in der Luft).

Der delirante Patient kann entweder wach und interaktiv mit seiner Umgebung kommunizieren oder auch somnolent oder gar stuporös nicht für eine Interaktion erreichbar sein. Diese Zustände der Hyperaktivität und Hypoaktivität können in erheblichem Maß fluktuieren und mit einer Verschiebung von Tag-Nacht-Rhythmen primär als Schlafstörungen symptomatisch werden.

Box

In der Abgrenzung des Delirs zu einer Demenz kann die Beurteilung der Bewusstseinslage hilfreich sein. Im Gegensatz zum dementen Patienten zeigen delirante Patienten neben der typischen Verwirrung und Desorientierung meist auch intermittierend Störungen des qualitativen Bewusstseins.

Gegen eine epileptische Genese mit komplex-fokalen Anfällen spricht eine zumindest zeitweise gegebene Reagibilität des deliranten Patienten auf seine Umwelt. Von einer Intoxikation lässt sich ein Delir nicht kausal abgrenzen, da viele Intoxikationssyndrome ihrem Wesen nach (teils anticholinerg, teils anders vermittelte) delirante Syndrome sind. Es sollte daher bei Verdacht auf ein Delir ohne Informationen zur Vorgeschichte immer eine toxikologische Untersuchung erfolgen.

Unter postoperativen Bedingungen treten Delire häufiger auf. Es lassen sich **prädisponierende Faktoren** eingrenzen:

- vorbestehende kognitive Störungen bis hin zur Demenz,
- Parkinson-Erkrankung,
- schwere Systemerkrankung,
- Depression,
- Dehydrierung,
- höheres Lebensalter,
- männliches Geschlecht,
- Sehstörungen und
- Alkoholabhängigkeit.

Die pathophysiologischen Mechanismen umfassen primär im Rahmen des operativen Eingriffs entstandene inflammatorische Reaktionen und Störungen der Mikrovaskularisation mit in der Folge hypoxischen und hypoglykämischen Versorgungsdefiziten (Hamrick et al. 2006; Leentjens et al. 2005; Inouye 2006). Unter den Neurotransmittersystemen ist das cholinerge System am anfälligsten für solche Versorgungsdefizite, da die Acetylcholinsynthese am sensitivsten auf Hypoxie reagiert (Hirsch 1984). Menschen in höherem Lebensalter werden leichter davon betroffen, da die cholinerge Transmission im höheren Alter reduziert ist, ein als **Reduktion der cholinergen Reserve** bezeichneter Prozess (Hála 2007). Der Mangel an Acetylcholin und der relative Exzess dopaminerger Transmission wurden für die Entstehung von Halluzinationen, Verwirrung und Wahnvorstellungen verantwortlich gemacht (Trzepacz 2000). Nicht selten werden hypoaktive delirante Syndrome als postoperative Depression mit Antriebsmangel verkannt. Fehlende Erreichbarkeit des Patienten im Gespräch oder vom Patienten in gedrückter, ggf. ängstlicher Stimmung berichtete postoperative Erlebnisse mit Hinweisen auf optische Halluzinationen können diagnostisch wegweisend sein.

Box

Im postoperativen Management sollten zur Vermeidung deliranter Syndrome eine Reihe kritischer Faktoren überwacht werden: Infektionen, Dehydrierung, Hypoxie bzw. Ischämie, Hypoglykämie, Elektrolytentgleisungen, niedriger Hämatokrit und Medikamentenbelastung insbesondere mit Hypnosedativa und Anticholinergika.

Häufig kann schon eine medikamentöse Überdosierung unterhalb des toxischen Bereichs ein Delir erzeugen, da viele Medikamente in ihrem Nebenwirkungsprofil anticholinerge Effekte aufweisen, die sich besonders bei Polypharmakotherapie potenzieren und damit ein anticholinerges Delir auslösen können. Darunter zählen viele Diuretika, Spasmolytika, Antibiotika, aber auch (insbesondere trizyklische) Antidepressiva und (insbesondere nieder- und mittelpotente) Antipsychotika (Fick 2003; Karlsson 1999). Tab. 38.5 fasst einige Substanzgruppen mit anticholinergem Wirkspektrum zusammen. Bei zusätzlicher Kombination mit fieberhaften Erkrankungen oder Exsikkationszuständen können ausgeprägte akute Verwirrtheitssyndrome entstehen. Bei langjähriger und in der Vorgeschichte gut vertragener Pharmakotherapie können auch allmählich entstandene medikamenteninduzierte Stoffwechselstörungen (induzierter Diabetes, induzierte renale oder hepatische Insuffizienz, induzierte Blutbildungsstörungen, induzierte Elektrolytentgleisungen, induzierte Miktionsstörungen mit Exsikkationszuständen) zu einem fluktuierenden Delir führen.

Box

Leitsymptome sind beim medikamenteninduzierten Delir ebenfalls die typische (mitunter sehr rasche) Entwicklung von Desorientierung, optischen und szenischen Halluzinationen, Nesteln und Greifen nach halluzinierten Gegenständen sowie psychomotorische Unruhe oder auch Stupor.

Tab. 38.5. Häufig verordnete Substanzen mit anticholinergen Nebenwirkungen

Substanzklassen mit anticholinergen Vertretern	Darunter Substanzen mit deutlich anticholinerger Wirkung	Günstigere Alternativen[a]
Antidepressiva insbesondere trizyklische	Amitriptylin, Imipramin, Doxepin, Lofepramin, Clomipramin, Desipramin, Dibenzepin, Dosulepin, Nortriptylin, Trimipramin	Einige SSRI (z. B. Citalopram, Escitalopram, Sertralin), Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin, MAO-A-Hemmer sowie nichtpharmakologische Interventionen
Antipsychotika insbesondere trizyklische	Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Zotepin, Levomepromazin, Chlorprotixen, Promazin, Promethazin, Prothipendyl, Thioridazin, Chlorpromazin, Perazin, Zuclopenthixol	Risperidon, Ziprasidon, Pipamperon, Melperon, Amisulprid, Aripiprazol, Haloperidol, Benperidol
Bronchodilatatoren insbesondere Bronchospasmolytika (Muskarinrezeptorantagonisten)	Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Tiotropiumbromid	Methylxanthine oder β-Sympathomimetika
Parkinson-Therapeutika insbesondere zentralwirksame Anticholinergika	Biperiden, Bornaprin, Metixen, Procyclidin, Trihexphenidyl,	L-DOPA, Dopaminagonisten, COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer
Spasmolytika (Parasympatholytika mit kompetitiver Blockade der Muskarinrezeptoren)	Butylscopolamin, Mebeverin, Drofenin, Hymecromon	Niedrigere Dosierung, nichtpharmakologische Interventionen
Urospasmolytika (Parasympatholytika mit kompetitiver Blockade der Muskarinrezeptoren)	Flavoxat, Oxybutynin, Propiverin, Tolterodin, Trospiumchlorid	Niedrigere Dosierung, nichtpharmakologische Interventionen
Muskelrelaxanzien insbesondere ACh-kompetitive stabilisierende Muskelrelaxanzien	Alcuronium, Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium, Pancuronium, Rocuronium, Vecuronium	Depolarisierende Muskelrelaxanzien, etwa Suxamethonium
Ulkustherapeutika (insbesondere Parasympatholytika mit kompetitiver Blockade der Muskarinrezeptoren)	Pirenzepin, Cimetidin	Niedrig dosierte Protonenpumpenblocker oder H_2-Blocker sowie nichtpharmakologische Interventionen (insbesondere Hilfen zur Stressreduktion)
Daneben können andere Substanzen anticholinerge Wirkungen entfalten oder anticholinerge Wirkungen verstärken, u. a. Antibiotika, Antimykotika, Antihelmintika, Kortikosteroide, Analgetika, Antiarrhythmika, Herzglykoside, Antihypertensiva (insbesondere Diuretika), Antikonvulsiva sowie Antiemetika und Antihistaminika (darunter insbesondere Trizyklika)		

[a] In dieser Tabelle werden non-anticholinerge oder weniger anticholinerge Alternativen genannt ohne Bezug zum Alter des Patienten; anderweitige Risiken im Alter sind nicht erfasst

Im jüngeren Erwachsenenalter häufiger sind **delirante Entzugssymptomatiken** von Alkohol oder Benzodiazepinen. Diese sind im Alter ebenfalls vertreten und bedürfen einer engmaschigen Überwachung und Behandlung. Als Ursache von akuten Verwirrtheitszuständen insbesondere im höheren Lebensalter müssen differenzialdiagnostisch darüber hinaus in Erwägung gezogen werden:

- Thalamus- oder Anteriorinfarkte,
- epileptische Dämmerzustände,
- Riesenzellarteritiden,
- Sinusvenenthrombosen,
- Subarachnoidalblutungen,
- Meningoenzephalitiden,
- kardiovaskuläre Dekompensation,
- metabolische Dekompensationen (renal, hepatisch, diabetisch) und
- Vitaminmangelzustände.

Hypoglykämieassoziierte oder thiamindefizitäre Delire sind indirekt ebenfalls als anticholinerge Delire durch eine verringerte Acetylcholinsynthese erklärbar (Mach 1995).

Bei unerwarteter Verschlechterung einer bekannten Demenz mit bisher nicht bekannten Halluzinationen ist immer an eine durch amnestische Fehlhandlungen erzeugte Intoxikation zu denken und toxikologisch abzuklären.

Zur Therapie des Delirs bestehen in Europa keine einheitlichen Leitlinien der psychiatrischen Fachgruppen, lediglich in Holland gibt es eine interdisziplinäre therapeutische Leitlinie, und in Deutschland existiert eine Leitlinie zur Therapie des Spezialfalls des Alkoholentzugsdelirs von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2005). In den USA wurden bereits vor einigen Jahren von der *American Psychiatric Association* Leitlinien zur Behandlung des Delirs formuliert (APA 1999).

Übereinstimmung herrscht in den genannten Leitlinien und vielen Publikationen über die **pharmakotherapeutischen Grundprinzipien**:

1. Dosisreduktion anticholinerger Substanzen und
2. zur Akutintervention Einsatz von Antipsychotika (mit Haloperidol als erster Wahl aufgrund der guten Wirkpotenz bei fehlenden anticholinergen Effekten) und Benzodiazepinen zur Sedierung bei agitierten Zuständen (Leentjens 2006).

In Deutschland wird für die Indikation des Alkoholentzugsdelirs auch **Chlomethiazol** anstelle von Haloperidol und Benzodiazepinen empfohlen, eine Substanz, die gelegentlich zur Therapie von Delirien anderer Genese zum Einsatz kommen kann, etwa wenn ein Antagonismus an D_2-Rezeptoren aufgrund von vorliegenden degenerativen motorischen Begleiterkrankungen vermieden werden soll (Majumdar 1990). Was jedoch beim Alkoholentzugsdelir ein Vorteil ist – die Behandlung des Symptomenkomplexes Halluzinationen, Krampfschwellensenkung, Agitiertheit und vegetative Entzugssymptome (Tachykardie, Hypertonie, Übelkeit, Schwitzen, Elektrolytentgleisungen) mit einer Clomethiazol-Monotherapie – kann bei anderen Ätiologien mit anderen Symptomschwerpunkten ein Nachteil sein. Wenn Halluzinationen und Verwirrtheit im Vordergrund stehen, bei fehlender Hypertonie und Tachykardie sowie nur mäßiger Agitation, sind nichtanticholinerge Antipsychotika Mittel der ersten Wahl. Es sollten dann sedierende Substanzen (wie Chlomethiazol oder Benzodiazepine) nur sparsam eingesetzt werden, da sie bei hypotoner Blutdrucklage eine Minderperfusion des Gehirns und damit einen kausalen Faktor der Entstehung des Delirs fördern können.

Wenn Benzodiazepine verwendet werden, sollte vorwiegend auf **Lorazepam** und **Oxazepam** zurückgegriffen werden, da diese einem ausschließlich auf Konjugation beruhenden Metabolismus unterliegen und nicht wie andere Benzodiazepine oxidativ abgebaut werden und damit von beiden im Rahmen der Verstoffwechslung keine aktiven Metabolite entstehen. Ein in der Leber eingeschränkter oxidativer Abbau von den übrigen Benzodiazepinen führt zur Akkumulation von ZNS-aktiven Stoffwechselnebenprodukten und sollte gerade im Zustand eines Delirs vermieden werden (Hamrick 2006).

Bei akut lebensbedrohlichen Intoxikationen mit Anticholinergika kann eine **Physiostigmin-Gabe** eine lebensrettende Intervention darstellen. Sie sollte jedoch nur unter Überwachungsbedingungen verabreicht werden, da die Wirkspiegel von anticholinergen Substanzen bei Intoxikationen bis zu 72 h erheblichen Fluktuationen unterliegen können.

38.5 Kombination Pharmakotherapie und Psycho- und Soziotherapie

Aufgrund der häufig gegebenen Notwendigkeit des zusätzlichen Einsatzes primär kausaler nichtpharmakologischer Therapiemaßnahmen bei den organisch bedingten psychischen Störungen wird auf die Einplanung der komplementären Therapieformen Wert gelegt.

38.5.1 Physio- und Ergotherapie

Stehen degenerative Erkrankungen mit dem Verlust von Körperfunktionen im Vordergrund, so kommt zunächst der Physio- und Ergotherapie mit Erarbeitung von rehabilitativem Potenzial oder Kompensationsstrategien, gerade auch im geriatrischen Bereich, erhebliche Bedeutung zu (Phillips 2004). Neuere Erkenntnisse zur Effektivität von körperlicher Aktivität in der Besserung von Depressionen unterstreichen diesen Aspekt der Physiotherapie und sportlichen Aktivität noch weiter. Ob körperliche Ak-

tivität auch zur Verlangsamung der Progression ZNS-degenerativer und demenzieller Erkrankungen beitragen kann, ist derzeit Gegenstand klinischer Untersuchungen (Lautenschlager 2006). Insbesondere die Kompensation von Defiziten im sensorischen Bereich sollte unterstützt werden.

Gute Lichtverhältnisse und Vermeidung optischer Überreizung sind hilfreich bei Sehstörungen, Hörhilfen und Vermeidung von unnötigem Lärm und Störgeräuschen im Umfeld bei Hörstörungen sowie Orientierungsförderung in bezüglich Sicherheitsaspekten adäquatem Umfeld. Hilfen bei dem Umgang mit Miktionsstörungen (insbesondere Inkontinenz) können direkt zur Besserung psychischer Begleitstörungen beitragen, einerseits durch Verbesserung der Mobilität und des Selbstwertempfindens, andererseits durch Vermeidung von miktionsstörungsbedingten verringerten Trinkmengen.

38.5.2 Psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen

Psychotherapeutische (verhaltenstherapeutische) Unterstützung in der Verarbeitung der Primärerkrankung ist ein weiteres wesentliches Instrument zur Reduktion psychischer Störungen bei organischen Grunderkrankungen. Es darf jedoch nicht eine organisch bedingte depressive Störung als rein reaktiv verkannt werden und daher eine wirksame und den Patienten deutlich entlastende pharmakologische Behandlung versäumt werden; doch zur adjuvanten Therapie bei chronischen Schmerzen können psychotherapeutische Schulungen in der Schmerzbewältigung sehr hilfreich sein.

Bei chronischen Erkrankungen kommt seit einigen Jahren auch das Instrument der von den Krankenkassen finanzierten ambulanten Soziotherapie zur Anwendung. Ziel ist die Vorbeugung gegen sozialen Rückzug oder die Besserung des Aktivitätsniveaus bei bereits eingetretener sozialer Isolierung. Seit kurzer Zeit kann auch eine ambulante psychiatrische Fachkrankenpflege verordnet werden (für den begrenzten Zeitraum weniger Monate, innerhalb diesem jedoch auch mit hoher Frequenz), die eine Verbesserung der Behandlungssituation von Patienten mit psychischen Störungen zum Ziel hat (Akzeptanz, Organisation der Behandlung wie auch der Vervollständigung von lückenhafter Diagnostik, Organisation komplementärer Bereiche etc.). Zur Erhaltung von Ressourcen kann auch eine über den sozialpsychiatrischen Dienst vermittelte Einzelfallhilfe oder betreutes Wohnen eingerichtet werden.

Als niedrigschwelligeres Angebot stehen auch Kontakt- und Begegnungsstätten und Tagesstätten zur Verfügung. Die Unterstützung bei Pflege und Medikationseinnahme durch Sozialstationen, psychiatrische Fachpflege oder Hausbesuche und ambulante therapeutische Gruppen im Rahmen von Programmen der Institutsambulanzen psychiatrischer Kliniken stellen eine weitere wichtige Option dar. Gerade im geriatrischen Bereich kommt auch den Tageskliniken erhebliche Bedeutung zu. Wichtige Ziele für einen Aufenthalt in einer Tagesklinik sind eine Optimierung der Medikation bei Polypharmazie, insbesondere bei neu hinzugekommenen internistischen Symptomkomplexen mit Kontraindikationen der bisherigen Basistherapie, eine diagnostische Überprüfug neu hinzugekommener Symptome und Sicherung therapeutischer Optionen bei interkurrenten Erkrankungen, eine zeitweise Entlastung der pflegenden Angehörigen und die Erarbeitung von noch erhaltenen Ressourcen der Patienten.

In pflegeintensiven Stadien organischer Erkrankungen wird auch die Beratung und Betreuung des pflegenden Angehörigen zum Bestandteil der komplementären Maßnahmen. Selbsthilfegruppen leisten hier mitunter wesentliche Unterstützungsarbeit.

38.5.3 Patienten- und Angehörigeninformation

Eine der wichtigsten adjuvanten Maßnahmen schließlich ist die Erzielung bestmöglicher Informiertheit aller an der Behandlung beteiligten Personen (inklusive des Patienten und seiner Angehörigen) über den aktuellen Stand des diagnostischen und therapeutischen Wissens. Angesichts der den organischen Störungen eigenen klinischen Vielfalt und Symptomdynamik kann nur eine Sensibilisierung weiter Kreise der Bevölkerung für relevante diagnostische Faktoren eine bestmögliche Früherfassung der Störungen und Differenzialtherapie im Verlauf der Erkrankungen sicherstellen. Das Internet bietet heutzutage verschiedenste öffentlich zugängliche deutschsprachige Informationsquellen und auch einen Überblick über Selbsthilfegruppen von Betroffenen und Angehörigen (Eichenberg 2006).

Für den Bereich der Demenzen und andere neurodegenerative Störungen sind als **Informationsquellen** besonders zu erwähnen die Informationen
- der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (*www.dgppn.de*),
- der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (*www.dgn.org/48.0.html*),
- der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2006) (*http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/* oder *http://leitlinien.net*),
- der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (*www.dggg-online.de*),
- des Deutschen Zentrums für Alternsforschung (*www.dzfa.de*) sowie
- des deutschen Zentrums für Altersfragen DZA (*www.dza.uni-heidelberg.de*).

Vom DZA initiiert bietet GeroStat (*www.gerostat.de*) ein statistisches Informationssystem für gerontologische und demographische Daten der amtlichen Statistik und der empirischen Sozialforschung. Die *Cochrane Collaboration* schließlich bietet Informationen zur Evidenz klinischer Studien zur Wirksamkeit und den aktuell bekannten gesicherten Nebenwirkungsrisiken von Pharmaka (*www.thecochranelibrary.com*).

Literatur

Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima A (1996) Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. Neurology 47: 462–446

American Psychiatric Association (1999) Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. Am J Psychiatry 5(156(Suppl 5): 1–20

Areosa Sastre A, Grimley Evans J (2003) Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Syst Rev 1: CD003804

Attala N, Cruccua G, Haanpa M et al (2006) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 13: 1153–1169

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) (2005) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) (2006) Internetseite fachübergreifende Leitlinien: *http://leitlinien.net* oder *http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/*

Batty MJ et al (2006) Relaxation strategies and enhancement of hypnotic susceptibility: EEG neurofeedback, progressive muscle relaxation and self hypnosis. Brain Res Bull 71(1–3): 83–90

Basbaum AI, Fields HL (1984) Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. Ann Rev Neurosci 7: 309–338

Berry N, Sagar R, Tripathi BM (2003) Catatonia and other psychiatric symptoms with vitamin B12 deficiency. Acta Psychiatr Scand 108: 156–159

Birks J (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (review). Cochrane Database Syst Rev: CD005593

Birks J, Harvey R (2003) Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev: CD001190

Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V et al (2000) Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev: CD001191

Birks J, Grimley EV, Van Dongen M (2002) Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev: CD003120

Black SE (1996) Focal cortical atrophy syndromes. Brain Cogn 31: 188–229

Boeve BF, Lang AE, Litvan I (2003) Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. Ann Neurol 54: S15–S19

Bonelli RM, Wenning GK, Kapfhammer HP (2004) Huntington's disease. Present treatments and future therapeutic modalities. Int Clin Psychopharmacol 19: 51–62

Byrne EJ, Burns A, Waite J (1992) Neuroleptic sensitivity in dementia with cortical Lewy bodies. Br Med J 305: 1158–1159

Casserly I, Topol E (2004) Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. Lancet 363: 1139–1146

Chen KM, Tseng WS, Ting LF, Huang GF (2007) Development and evaluation of a yoga exercise programme for older adults. J Adv Nurs 57(4): 432–441

Chong, JY, Rowland LP, Utiger RD (2003) Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? Arch Neurol 60: 164–171

Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, Geschwind DH (1999) Inheritance of frontotemporal dementia. Arch Neurol 56: 817–822

Colloby S, O'Brien J (2004) Functional imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. J Geriatr Psychiatry Neurol 17: 158–163

Craig D, Birks J. (2004) Rivastigmine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2: CD004744

Craig D, Birks J (2006) Galantamine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 1: CD004746

Craighead WE, Hart AB, Craighead LW (2002) Psychosocial treatments for major depressive disorder. In: Nathan P, Gorman JM (eds) A guide to treatments that work. Oxford University Press, New York, pp 245–261

Cummings JL, Masterman DL (1999) Depression in patients with Parkinson's disease. Int. J. Geriat Psychiatry 14: 711–718

Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M et al (2006) Rivastigmine montherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. Int J Clin Practice 60: 110–118

Davies S, Ramsden DB (2001) Huntington's disease. Mol Pathol 54: 409–413

De Deyn PP, Buitelaar J (2006) Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders. Eur Psychiatry 21: 21–28

Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG (2001) Clinical and pathological features of two groups of patients with dementia with Lewy Bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. Alzheimer Dis Assoc Disord 15: 31–44

deLeon J, Antelo RE, Simpson G (1992) Delusion od parasitosis or chronic tactile hallucinosis: hypothesis about their brain physiopathology. Compr Psychiatry 33(1): 25–33

Dichgans M, Mayer M, Uttner I et al (1998) The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. Ann Neurol 44: 731–739

Diehl J, Ernst J, Krapp S, Förstl H, Nedopil N, Kurz A (2006) Misdemeanor in frontotemporal dementia. Fortschr Neurol Psychiat 74: 203–210

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg) (2005) Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-Diagnostische Leitlinien, 5. Aufl. Huber, Bern

Eichenberg C (2006) Internet-Recherche zu psychischen Erkrankungen im Alter. Informationen für Experten, Betroffene und Angehörige. Eine Auswahl von Webseiten zu Gerontopsychologie und -psychiatrie. Dtsch Ärztebl 4: 174–176

Emre M, Aarsland D, Albanese A et al (2004) Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 351: 2509–2518

Esmonde T, Liles E, Gibson M, Hodges JR (1996) Neuropsychological performance, disease severity, and depression in progressive supranuclear palsy. J Neurol 243: 638–673

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH (2003) Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 163: 2716–2724

Fishbain DA et al (2004) Do the second-generation »atypical neuroleptics« have analgesic properties? A structured evidence-based review. Pain Med 5(4): 359–365

Flicker L, Grimley Evans J (2004) Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 1: CD001011

Foster NL, Gilman S, Berent S et al (1992) Progressive subcortical gliosis and progressive supranuclear palsy can have similar clinical and PET abnormalities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55: 707–713
Friedman JH, Berman RM, Goetz CG et al (2006) Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. Mov Disord 21(12): 2078–2081
Gill SS, Bronskill SE, Normand SLT et al (2007) Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Int Med 146 (11): 775–786
Gilron I et al (2006) Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 175(3): 265–275
Glickman N (2007). Do you hear voices? Problems in assessment of mental status in deaf persons with severe language deprivation. J Deaf Stud Deaf Education 12(2): 127–147
Gomez-Esteban C, Zarranz JJ et al (2005) Use of Ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. Clin Neuropharmacol 28(5): 254
Goodnick PJ (2001) Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. Ann Clin Psychiatry 13(1): 3–41
Gräber MB, Müller U (2003). Dementia with Lewy bodies: disease concept and genetics. Neurogenetics 4: 147–162
Gralow I (2002) Cancer pain: an update to pharmacological approaches in pain therapy. Curr Opinion Anaesthesiol 15: 555–561
Greicius MD, Geschwind MD, Miller BL (2002) Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72: 691–700
Griffiths TD (2000) Musical hallucinosis in acquired deafness – phenomenology and brain substrate. Brain 123: 2065–2076
Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB (1999) Dementia as the most common presentation of cortico-basal ganglionic degeneration. Neurology 53: 1969–1974
Grossberg GT, Edwards KE and Zhao Q (2006) Rationale for combination therapy with galantamine and memantine in Alzheimer's disease J Clin Pharmacol 46: 17–26
Hagelberg N et al (2003) Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain. Pain 106: 43–48
Hála M (2007) Pathophysiology of postoperative delirium: systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment. Med Hypotheses 68(1): 194–196
Hamrick I, Mertens U, Lippert H, Meyer F (2006) Delir und Demenz im perioperativ-chirurgischen Management. Zentralbl Chir 131: 62–68
Hanen J, Klimek L, Hofmann K (2005) Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly: safety issues with oral antihistamines. Drugs Aging 22(4): 289–296
Hartmann S, Mobius HJ (2003) Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. Int Clin Psychopharmacol 18: 81–85
Higgins JPT, Flicker L (2000) Lecithin for dementia and cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 4: CD001015
Hirsch JA, Gibson GE (1984) Selective alteration of neurotransmitter release by low oxygen in vitro. Neurochem Res 9(8): 1039–1049
Hodges JR, Garrard P, Patterson K (1998) Semantic dementia. In: Kertexz A, Munoz DG (eds) Pick's disease and Pick complex. Wiley-Liss, New York, pp 83–104
Hofman A, Ot A, Breteler MM et al (1997) Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. Lancet 349: 151–154
Holm KJ, Markham A (1999) Mirtazapine – a review of its use in major depression. Drugs 57(4): 607–631
Hopkins RO, Jackson JC (2006) Long-term neurocognitive function after critical illness. Chest 1130: 869–878
Hu XS, Okamura N, Arai H et al (2000) 18F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Neurology 55: 1575–1576
Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R et al (2004) Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioural symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. Dement Geriatr Cogn Disord 17: 117–121
Ince PG, Perry EK, Morris CM (1998) Dementia with Lewy bodies. A distinct non-Alzheimer dementia syndrome? Brain Pathol 8: 299–324
Inouye SK (2006) Current concepts: deliriumin older persons. N Engl J Med 354(11): 1157–1165
Jain KK (2001) Drug-induced seizures. In: Jain KK (ed) Drug-induced neurological disorders. Hogrefe & Huber, Seattle
Johnson JK, Diehl J, Mendez MF et al (2005) Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. Arch Neurol 62: 925–930
Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdekens M (2007) Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. Schiz Res 90(1–3): 147–161
Karlsson I (1999) Drugs that induce delirium. Dement Geriatr Cogn Disord 10: 412–415
Knopman DS, Rocca WA, Cha CH et al (2003) Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. Arch Neurol 60: 85–90
Knopman DS, Petersen RC, Edland SD, Cha RH, Rocca WA (2004) The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. Neurology 62: 506–508
Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H (1980) A cliniconeuropathological study of the »Lewy body disease«. Seishan Shinkeigaku Zasshi 82: 292–311
Krismer M et al (2007) Strategies for prevention and management of musculoskeletal conditions. Best Pract Res Clin Rheumatol 21(1): 77–91
Kurz AF (2005) Uncommon neurodegenerative causes of dementia. Int Psychogeriatr 17(Suppl): S35–S49
Kwekkeboom KL, Gretarsdottir E (2006) Systematic review of relaxation interventions for pain. J Nurs Scholarsch 38(3): 269–277
Lautenschlager NT, Almeida OP (2006) Physical activity and cognition in old age Curr Opin Psychiatry 19: 190–193
Lautenschlager NT, Martins RN (2005) Common versus uncommon causes of dementia. Int Psychogeriatr 17(Suppl): S27–S34
Le Bars PL, Berman N, Iltl TM, Freedman AM, Schatzberg AF (1997) A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. JAMA 278: 1327–1332
Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA (2004) Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. Br Med J 329(7457): 75
Leentjens AFG, van der Mastb RC (2005) Delirium in elderly people: an update. Curr Opin Psychiatry 18: 325–330
Leentjens AFG, Diefenbacher A (2006) A survey of delirium guidelines in Europe. J Psychosomat Res 61: 123–128
Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G (2005) Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. Arch Intern Med 165: 2677–2682
Litvan I, Agid Y, Calne D et al (1996) Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. Neurology 47: 1–9
Litvan I, Agid Y, Goetz C et al (1997) Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. Neurology 48: 119–125

Loeb C, Meyer JS (1996) Vascular dementia: still a debatable entity? J Neurol Sci 143: 31–40

Lopez-Meza E, Ruiz-Chow A, Ramirez-Bermudez J (2005) Aripiprazole in psychosis associated with Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 17: 421–422)

Lyness JM, Cox C, curry J, Conwell Y, King DA, Caine DE (1995) Older age and the underreporting of depressive symptoms. J Am Geriatr Soc 43: 216–221

Mach JR, Dysken MW, Kuskowski M et al (1995) Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium: a preliminary study. J Am Geriatr Soc 43: 491–495

Majumdar SK (1990) Chlormethiazole: current status in the treatment of the acute ethanol withdrawal syndrome. Drug Alcohol Depend 27: 201–207

Malouf R, Birks J (2004) Donepezil for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 1: CD004395

Marriott RG, Neil W, Waddingham S (2006) Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia (review). The Cochrane Collaboration in: Cochrane Database Syst Rev 1: CD005580

McGuiness B, Todd S, Passmore P, Bulock R (2006) Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev: CD004034

McKeith, IG, Ballard CG, Harrison RW (1995) Neuroleptic sensitivity to risperidone in Lewy body dementia. Lancet 346: 699

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 47: 1113–1124

McKeith IG, Del Ser T, Spano P et al (2000) Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet 356: 2031–2036

McKeith IG, Mintzer J, Aarsland D et al (2004) Dementia with Lewy bodies. Lancet Neurol 3; 19–28

McKeith IG, O'Brien J et al; DLB Study Group (2007) Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ^{123}I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. Lancet Neurol 6: 305–313

Mico JA et al (2006) Antidepressants and pain. Trends Pharm Sci 27(7): 348–354

Miyasaki JM, Shannon K, Voon V et al (2006) Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 66: 996–1002

Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM (2002) Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 14: 33–40

Micieli M (2006) Vascular dementia. Neurol Sci 27: S37–S39

Möbius HJ, Stöffler A (2002) New approaches to clinical trials in vascular dementia: memantine in small vessel disease. Cerebrovasc Dis 13(Suppl 2): 61–66

Morone NE, Greco CM (2007) Mind-body interventions for chronic pain in older adults: a structured review. Pain Med 8(4): 359–375

Neuropathology Group Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (2001) Pathological correlation of late-onset dementia in a multicentre, community-based-population in England and Wales. Lancet 357: 169–175

Nestor PJ, Caine D, Fryer TD, Clarke J, Hodges JR (2003) The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease). J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: 1521–1529

Potter NT, Spector EB, Prior TW (2004) Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. Genet Med 6(1): 61–65

O'Callaghan CC (1996) Pain, music creativity and music therapy in palliative care. Am J Hosp Palliat Care 13(2): 43–49

Oechsner M, Korchounov A (2005) Parenteral ziprasidone: a new atypical for emergency treatment of psychosis in Parkinson's disease? Hum Psyhopharmacol Clin Exp 20: 203–205

Osborn DPJ, Nazareth I, King MB (2006) Risk for coronary heart disease in people with severe mental illness. Cross-sectional comparative study in primary care. Br J Psychiatry 18(8): 271–277

Osborne TL, Raichle KA, Jensen MP (2006) Psychologic interventions for chronic pain. Phys Med Rehabil Clin N Am 17(2): 415–433

Passant U, Elfgren C, Englund E, Gustafson L (2005) Psychiatric symptoms and their psychosocial consequences in frontotemporal dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 19(Suppl 1): S15–S18

Perriol MP, Krystkowiak P, Defebvre L, Blond S, Deste'e A, Dujardin K (2006) Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: cognitive and affective changes are not linked to the motor outcome. Parkinsonism Related Disord 12: 205–210

Phillips EM, Bodenheimer CF, Roig RL, Cifu DX (2004)Geriatric rehabilitation. 4. Physical medicine and rehabilitation interventions for common age-related disorders and geriatric syndromes. Arch Phys Med Rehabil 85(Suppl 3): 18–22

Pratt RR (2004) Art, dance and music therapy. Phys Med Rehabil Clin N Am 15(4): 827-841

Rabheru K, Persad E (1997) A review of continuation and maintenance electro-convulsive therapy. Can J Psychiatry 42(5): 476–484

Raffa RB et al (1992) Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 26: 275–285

Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH (2007) Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: a two-year prospective study. Am J Geriatr Psychiatry 15(5): 416–424

Rands G, Orrel M, Spector A (2000) Aspirin for vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev 4: CD001296

Raskin J et al (2006) Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. J Palliative Med 9(1): 29–40

Renner JA, Burns HJM, Hou CE, McKeel DW, Storandt M, Morris JC (2004) Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. Neurology 63: 1175–1180

Riemenschneider M, Lautenschlager NT, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A (2002) Cerebrospinal fluid tau and ß-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. Arch Neurol 59: 1729–1734

Roman, GC, Tatemichi TK, Erkinjuntii T et al (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 43. 250–268

Rovner BW (2006) The Charles Bonnet syndrome: a review of recent research. Curr Opin Ophtalmol 17: 275–277

Schneeweiss S, Wang PS (2007) Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. CMAJ 176(5): 627–632

Schneider LS, Dagerman K, Insel PS (2006) Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry 14(3): 191–210

Schönfeldt-Lecuona C, Connemann B (2004) Aripiprazole and Parkinson's disease psychosis. Am J Psychiatry 161: 373–374

Schreiber S et al (1999) The atypical neuroleptics clozapine and olanzapine differ regarding their antinociceptive mechanisms and potency. Pharm Biochem Behav 64(1): 75–88

Sergeant N, Wattez A, Delacourte A (1999) Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: tau pathologies with exclusively »exon 10« isoforms. J Neurochem 72: 1243–1249

Shah A (2006) Can risperidone and olanzapine in elderly patients with dementia and other mental disorders be discontinued? Int J Geriatr Psychiatry 21: 140–146

Singh Ajit S (2007) Does aripiprazole have a role in treating cognitive impairment in Parkinson's disease? J Neuropsychiatry Clin Neurosci 19(2): 205–206

Smith AR (2007) Manual therapy: the historical, current, and future role in the treatment of pain. Sci World J 2(7):109–120

Sobrido MJ, Miller BL, Havlioglu N et al (2003) Novel tau polymorphisms, tau haplotypes, and splicing in familial and sporadic frontotemporal dementia. Arch Neurol 60, 698–702

Tang-Wai DF, Graff-Redford NR, Boeve BF et al (2004) White matter loss in the splenium of the corpus callosum in a case of posterior cortical atrophy: a diffusion tensor imaging study. Eur Neurol 52: 77–81

Taylor NF et al (2007) Therapeutic exercise in physiotherapy practice is beneficial: a summary of systematic reviews 2002–2005. Aust J Physiother 53(1): 7–16

Tekin S, Cummings JL (2002) Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry – an update. J Psychosom Res 53: 647–654

The Lund and Manchester Groups (1994) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 416–418

Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD (2002) An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. J Pain Symptom Management 23(5): 442–447

Trzepacz PT (2000) Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. Semin Clin Neuropsychiatry 5: 132–148

Turk DC, Okifuji A, Scharff L (1995) Chronic pain and depression: role of perceived impact and perceived control in different age cohorts. Pain 61: 93–101

Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT (2006) A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. Am J Geriatr Psychiatry 14: 238–437

Venesy DA (2007) Physical medicine and complementary approaches. Neurol Clin 25(2): 523–537

Vernino S, Geschwind M, Boeve B (2007) Autoimmune encephalopathies. Neurologist 13(3): 140–147

Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al (2005) Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med 353(22): 2335–2341

Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, Winblad B (2002) Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Discord 13: 217–224

Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ (1996) Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). Stroke 27: 30–35

Wickremaratchi M, Morris HR (2005) Aripiprazole associated with severe exacerbation of Parkinson's disease. Mov Disord 21(9): 1538

Wickramasakera I (1999) How does biofeedback reduce clinical symptoms and do memories and beliefs have biological consequences? Appl Psychophysiol Biofeedback 24(2): 91–105

Williamson GM, Schulz R (1992) Pain, activity restriction and symptoms of depression among community-residing elderly adults. J Gerontol 47: 367–372

Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC et al (2004) The new mutation E46K of α-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann Neurol 55: 164–173

39 Psychische Störungen und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen

Alkohol

Christoph Fehr und Armin Szegedi

Opiate

Norbert Scherbaum, Eugen Davids und Markus Gastpar

Cannabis

F. Markus Leweke und Carolin Hoyer

Kokain, Amphetamin und andere Stimulanzien

Christoph Fehr

Halluzinogene

Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank

MDMA und andere moderne Designerdrogen

Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank

Nikotin

Norbert Scherbaum, Eugen Davids und Markus Gastpar

Lösungsmittel

Markus Lorscheider und Christoph Fehr

Alkohol

Christoph Fehr und Armin Szegedi

39.1 Überblick

Die heute weltweit akzeptierten Diagnosesysteme des DSM IV-TR der *American Psychiatric Association* (APA) und der ICD-10 der *World Health Organization* (WHO) verwenden mit den Begriffen **schädlicher Gebrauch** (ICD-10), **Substanzmissbrauch** (DSM IV) und **Substanzabhängigkeit** (ICD-10 und DSM IV) drei wesentliche Diagnosebegriffe, um die beiden häufigsten substanzinduzierten psychischen Störungen gruppenübergreifend beschreiben zu können.

Diese Diagnosebegriffe definieren operationalisiert maladaptive Verhaltensweisen eines Substanzkonsums. Sie erfassen jedoch nicht diejenigen Patienten, die durch einen so genannten **riskanten Konsum** gesundheitsbedenkliche Mengen Alkohol konsumieren und damit auch die Entwicklung einer substanzinduzierten Störung riskieren.

Box

Von einem riskanten Alkoholkonsum kann ausgegangen werden, wenn eine Frau täglich 20 g, ein Mann täglich 30 g reinen Alkohols konsumiert.

Ein schädlicher Gebrauch nach ICD-10 liegt dann vor, wenn durch regelhaften Konsum der Substanz über einen Monat oder einen wiederholten Substanzkonsum innerhalb eines Zwölf-Monats-Zeitraums ein physischer oder psychischer Schaden bei dem Betroffenen verursacht wird. Zu den Gesundheitsschäden werden sowohl physische Beeinträchtigungen, z. B. alkoholtoxische Leberschäden, als auch psychische Folgen wie z. B. eine veränderte Urteilsfähigkeit und Impulskontrollverlust gezählt, die sich in Form von Beziehungskrisen, Arbeitsplatzkonflikten und körperlichen Auseinandersetzungen äußern können.

Substanzmissbrauch nach DSM IV setzt im Vergleich zu ICD-10 einen Schwerpunkt auf die sozial negativen Auswirkungen des Trinkens. Substanzmissbrauch nach DSM IV besteht dann, wenn durch den Substanzkonsum entweder

- wesentliche soziale Verpflichtungen (z. B. Schule, Arbeit, Kinderbetreuung) nicht mehr erfüllt werden oder
- der Substanzkonsum mit einer physischen Gefährdung (alkoholisiertes Autofahren) einhergeht oder
- wiederholte juristische Probleme (z. B. Führerscheinverlust, Anzeigen wegen Diebstahl) oder
- wesentliche soziale oder interpersonelle Probleme (z. B. Streit mit dem Partner, körperliche Auseinandersetzung) entstehen.

Bei Intensivierung der Beschwerden kann ein schädlicher Gebrauch oder Substanzmissbrauch in eine manifeste Substanzabhängigkeit übergehen. Entscheidende Zusatzmerkmale einer Substanzabhängigkeit im Vergleich zum Substanzmissbrauch sind:

- Erleben eines unkontrollierten oder übermäßigen Konsums,
- Erleben von zwangartigem Substanzverlangen,
- Erleben der körperlichen Abhängigkeit in Form eines Entzugssyndroms oder einer Toleranzentwicklung.

Box

Eine Substanzabhängigkeit liegt dann vor, wenn mindestens drei von sechs ICD-10-Diagnosekriterien dauerhaft innerhalb eines Monats oder drei von sieben DSM IV-Diagnosekriterien innerhalb eines Jahres regelhaft erfüllt waren (■ Übersicht: Diagnosekriterien der Substanz- und Alkoholabhängigkeit).

Etwa 10% des errechenbaren Verlusts an Gesundheit und Lebensqualität (*disability-adjusted life years*, DALY) lassen sich in Industriestaaten auf einen übermäßigen Alkoholkonsum zurückführen. Dieser stellt neben Tabakkonsum und Bluthochdruck den dritthäufigsten zuschreibbaren Risikofaktor dar (Ezzati et al. 2003). Deutschland gehört mit einem jährlichen **Pro-Kopf-Verbrauch** von etwa 11,5 l reinem Alkohol zu den Ländern mit dem höchsten Alkoholkonsum auf der Erde. Etwa 50% dieser Menge wird von alkoholkranken Patientinnen und Patienten konsumiert. 9,3 Mio. Menschen in Deutschland (11% der Bevölkerung) betreiben einen riskanten Alkoholkonsum. Etwa 7% der Männer und 2,2% der Frauen in Deutschland erfüllten in den letzten zwölf Monaten die Kriterien der Alkoholabhängigkeit; die Lebenszeitprävalenzen werden auf 10% für männliche und auf 2,5% für weibliche Personen geschätzt (Nelson u. Wittchen 1998).

Das Ausmaß des Behandlungsbedarfs lässt sich daran erkennen, dass mehr als 35% der Patienten eines psychiatrischen Notfalldienstes die Kriterien der Alkoholabhängigkeit erfüllen (Lejoyeux et al. 2000).

Verhaltenspharmakologische, genetische und klinische Untersuchungen zur Alkoholabhängigkeit legen ein **multifaktorielles Entstehungsmodell** der Erkrankung nahe, das sowohl genetischer Varianz, dem Erziehungsstil als auch dem fortgesetzten Substanzkonsum eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Erkrankung zuschreibt.

Die Behandlung alkoholmissbrauchender und alkoholabhängiger Patienten schließt daher verschiedene Behandlungsmethoden wie z. B. Gesprächstherapie, Verhal-

Diagnosekriterien der Substanz- und Alkoholabhängigkeit

Nach ICD-10

1. Starker Wunsch oder Zwang, die Substanz oder Alkohol zu konsumieren
2. Verminderte Kontrolle bezüglich des Beginns, der Beendigung oder der Menge des Substanz- oder Alkoholkonsums, belegt durch erhöhten Alkohol- oder Substanzkonsum, Konsum über einen längeren Zeitraum als beabsichtigt oder Schwierigkeiten, den Alkohol-/Substanzkonsum zu beenden
3. Körperliches Entzugssyndrom
4. Toleranzentwicklung, definiert durch entweder verstärkten Substanzkonsum, um einen Intoxikationseffekt zu erzielen, oder einen erlebten Wirkungsverlust bei gleich bleibenden Substanz-/Alkoholmengen
5. Aufgabe von ursprünglichen Interessen oder Aktivitäten zugunsten des Alkohol- oder Substanzkonsums
6. Fortgesetzter Alkohol- oder Substanzkonsum trotz Erleben nachteiliger körperlicher, sozialer oder psychischer Folgen

Nach DSM IV-TR

1. Toleranzentwicklung, definiert entweder durch
   - einen Wirkungsverlust einer gleich bleibenden Menge Substanz/Alkohol oder
   - die Notwendigkeit, ständig steigende Alkoholmengen zu sich zu nehmen, um die gleiche Wirkung zu erzielen
2. Entzugssymptome, definiert entweder durch
   - Auftreten des typischen Alkoholentzugssyndroms oder
   - den ständigen Alkoholkonsum, um einem Entzugsyndrom vorzubeugen
3. Übermäßiger oder überlanger Substanz-/Alkoholkonsum
4. Verminderte Kontrolle bezüglich des Alkoholkonsums oder frustrane Versuche, den Konsum zu reduzieren oder zu kontrollieren
5. Hoher Zeitbedarf für den Substanz-/Alkoholkonsum oder um sich von den Folgen des Konsums zu erholen
6. Aufgabe wichtiger sozialer, beruflicher oder Freizeitaktivitäten infolge des Substanz- oder Alkoholkonsums
7. Fortgesetzter Substanz-/Alkoholkonsum trotz bekannter oder erlebter negativer psychischer oder physischer Folgen des Konsums

tenstherapie und Psychopharmakotherapie mit ein. Die verschiedenen Behandlungsaspekte werden im folgenden Abschnitt einzeln erläutert.

39.2 Gesamtbehandlungsplan

Die Behandlung eines alkoholkranken Patienten erfolgt im Rahmen eines individuell zu erarbeitenden Gesamtbehandlungsplans. Es sollte daher zunächst versucht werden, ein umfassendes Bild über den Gesundheitszustand des Patienten zu erhalten. Eine große Anzahl von Patienten verleugnet zunächst das Vorliegen von Alkoholproblemen, sodass zunächst geklärt werden sollte, ob ein riskanter Konsum, ein Alkoholmissbrauch oder eine Alkoholabhängigkeit bestehen.

39.2.1 Screening-Instrumente

Für den hausärztlichen Bereich sind eine Reihe kürzerer Screening-Instrumente, wie z. B. der so genannte CAGE (▣ Übersicht: Fragen des CAGE) oder der SMAST-Fragebogen (*Michigan Alcoholism Screening Test*) entwickelt worden, um Patienten mit einem Alkoholproblem zu identifizieren (Allen et al. 1995).

Fragen des CAGE (mehr als ein dringender Verdacht auf Alkoholabhängigkeit)

- Haben Sie jemals das Gefühl gehabt, Sie sollten Ihren Alkoholkonsum vermindern (***c**ut down drinking*)?
- Haben andere Personen Sie dadurch geärgert (*feeling **a**nnoyed*), dass diese Ihr Trinkverhalten kritisiert haben?
- Haben Sie jemals Schuldgefühle (*feeling **g**uilty*) wegen Ihres Alkoholkonsums gehabt?
- Haben Sie jemals als erstes am Morgen ein alkoholhaltiges Getränk getrunken (***e**ye-opener*), um Ihre Nerven zu beruhigen?

Die Screening-Fragebögen können um die Bestimmung einzelner Laborparameter, wie z. B. GGT (γ-Glutamyltransferase), MCV (*mean corpuscular volume*) und CDT (*carbohydrate-deficient transferrins*) ergänzt werden,

welche die Verdachtsdiagnose einer alkoholinduzierten psychischen Störung erhärten können. Sollten sich aufgrund der Screening-Fragebögen und der Laborwerte Hinweise auf das Vorliegen einer alkoholbedingten psychischen Störung ergeben, so sollte die Diagnose eines Alkoholmissbrauchs oder einer Alkoholabhängigkeit anhand der DSM-Kriterien überprüft werden. Zur Schweregradbeurteilung stehen ebenfalls eine Reihe weiterer Fragebögen wie der Münchner Alkoholismustest (Feuerlein et al. 1977) und der *European Addiction Severity Index* (Europ-ASI) (Scheurich et al. 2000) zur Verfügung.

39.2.2 Komorbide Störungen

Der Gesamtbehandlungsplan sollte neben den Diagnosen, der Erkrankungsschwere und dem Erkrankungsstadium auch den zusätzlich bestehenden psychiatrischen Erkrankungen sowie den Alkoholfolgeerkrankungen des Patienten Rechnung tragen.

Etwa 30–60% der alkoholabhängigen Frauen und 20–40% der alkoholabhängigen Männer leiden an **zusätzlichen psychiatrischen Erkrankungen.** Rezidivierende Depressionen und Angsterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen sowie weitere Abhängigkeitserkrankungen stellen die häufigsten komorbiden psychiatrischen Störungen dar, welche einer spezifischen psychiatrischen Behandlung zugänglich sind (Swendsen u. Merikangas 2000; Thase et al. 2001).

Nach Abschluss der diagnostischen Untersuchungen wird mit dem Patienten dann das jeweilige Therapieziel erarbeitet.

39.2.3 Behandlungsstrategien

Patienten mit einem **riskantem Alkoholkonsum** werden primär hausärztlich behandelt. Dieser Patientenkreis profitiert von der Vermittlung konsumreduzierender Strategien und Psychoedukation im Rahmen so genannter **Kurzinterventionen** (Kraemer et al. 2002). Ein Beratungsleitfaden »Kurzintervention bei Patienten mit Alkoholproblemen« wurde von der Bundesärztekammer und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) in Zusammenarbeit mit dem Fachverband Sucht e. V. (FVS) und der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e. V. (DHS) entwickelt und kann kostenfrei bei der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung angefordert werden (*www.bzga.de*).

Strukturierte Behandlungstechniken für Patienten mit einem **Alkoholmissbrauch** schließen abstinenzmotivierende und spezifische psychotherapeutische Behandlungstechniken wie z. B. **Stressbewältigungstechniken** mit ein.

Ziel in der Behandlung alkoholabhängiger Patienten ist das Erreichen der **Abstinenz**, welches jedoch beim Vorliegen einer erheblichen Krankheitsschwere zugunsten eher erreichbarer Ziele, wie z. B. der Sicherung des Überlebens, der Verhinderung von Folgeschäden oder aber der Ermöglichung längerer Abstinenzzeiten, verlassen werden kann (Wetterling et al. 1997). Die nachstehende ◻ Übersicht zeigt die Hierarchie der Behandlungsziele bei der Behandlung alkoholabhängiger Patienten auf.

Hierarchie der Behandlungsziele

1. Sicherung des Überlebens
2. Verhinderung von schweren körperlichen Folgeschäden
3. Sicherung der sozialen Umgebung gegen Beeinträchtigungen
4. Verhinderung sozialer Desintegration
5. Ermöglichung längerer Abstinenzzeiten
6. Einsicht in die Grunderkrankung
7. Akzeptanz des eigenen Behandlungs- bzw. Hilfebedarfs
8. Akzeptanz des Abstinenzziels
9. Konstruktive Bearbeitung von Rückfällen
10. Individuelle therapeutische Grenzziehung

39.2.4 Verlauf einer Abhängigkeitserkrankung

Der Verlauf einer Abhängigkeitserkrankung lässt sich gut durch das **Stufenmodell der Veränderung** nach Prochaska et al. beschreiben (Prochaska et al. 1988; Kurz 2003). Für die jeweiligen Phasen sind ebenfalls Interventionsstrategien entwickelt worden. Der Ablauf und die Interventionsstrategien sind in ◻ Abb. 39.1 verdeutlicht. Die Grafik zeigt, dass alkoholabhängige Patienten bis zur Entwicklung eines Abstinenzwunsches und der damit verbundenen Behandlungsbereitschaft einen gewissen Entwicklungs- und Entscheidungsprozess durchlaufen. Zu jedem Zeitpunkt kann der Übergang zur nächsten Behandlungsphase vom Arzt durch Motivationsarbeit erheblich erleichtert werden. Dieses kann durchaus im Rahmen von Kurzinterventionen geschehen, für die positive Metaanalysen vorliegen (Wilk et al. 1997; Poikolainen 1999; Moyer et al. 2002). Zur Wirksamkeit dieser Therapien wird zurzeit ein systematischer Cochrane-Review erarbeitet (Kaner et al. 2003).

Box

Ein riskanter Alkoholkonsum kann in einen Alkoholmissbrauch, ein Alkoholmissbrauch in eine Alkoholabhängigkeit übergehen. Es ist wichtig, die diagnostischen Untersuchungen in regelmäßigen Abständen zu wiederholen und die Gesamtbehandlung zu aktualisieren.

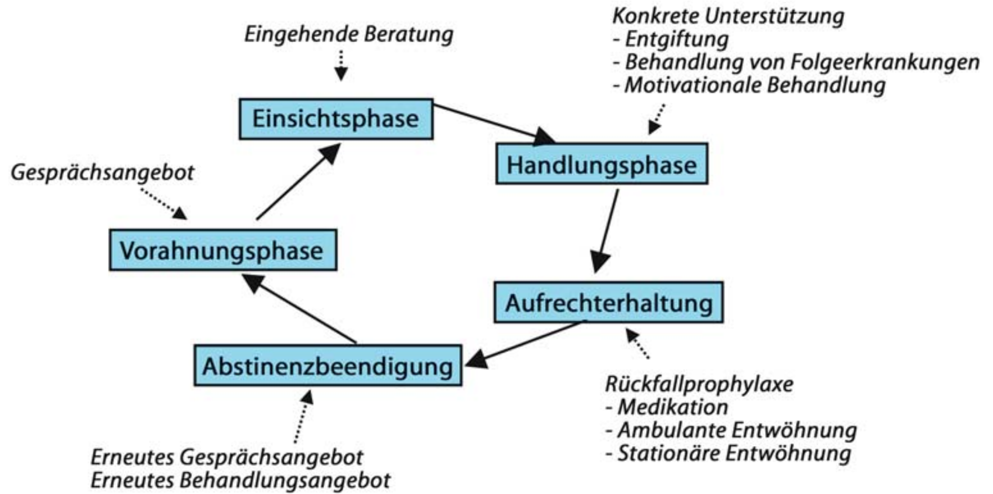


Abb. 39.1. Stadien der Alkoholabhängigkeit in Anlehnung an Prochaska et al. (1988); *gestrichelte Linien*: Behandlungsstrategie, *durchgezogene Linien*: Verlauf

39.3 Alkoholintoxikation

39.3.1 Diagnosekriterien

Eine akute Alkoholintoxikation kann eine Notfallsituation darstellen. Die Diagnose einer Alkoholintoxikation sollte nicht allein aufgrund des Blutalkoholgehalts gestellt werden, da das klinische Ausmaß der Intoxikation in einem erheblichen Ausmaß von der individuellen Toleranzentwicklung abhängig ist. Die Diagnose wird gestellt, wenn sowohl neben den allgemeinen Kriterien der Intoxikation (ausreichende Substanzeinnahme, substanztypische Beeinträchtigungen, nicht durch eine andere Erkrankung erklärbare Beschwerden) auch die Kriterien für Alkoholintoxikation erfüllt sind (Übersicht: Diagnosekriterien der Alkoholintoxikation nach DSM IV).

Diagnosekriterien der Alkoholintoxikation nach DSM IV

1. Die allgemeinen Kriterien der Substanzintoxikation sollten erfüllt sein.
2. Mindestens eine der folgenden Verhaltensauffälligkeiten sollte nachweisbar sein:
   - Enthemmung
   - Streitsucht
   - Aggression
   - Stimmungslabilität
   - Aufmerksamkeitsverminderung
   - Verminderung der Urteilsfähigkeit
   - Störung des Sozialverhaltens
3. Mindestens eines der folgenden klinischen Zeichen sollte nachweisbar sein:
   - Gangunsicherheit
   - Standunsicherheit
   - Verwaschene Sprache
   - Nystagmus
   - Sedation (Stupor, Koma)
   - Gesichtsrötung
   - Konjunktivale Injektion

39.3.2 Grade der Alkoholintoxikation und Behandlung

Je nach Schwere der Alkoholintoxikation kann ein leichter, ein mittelschwerer oder ein schwerster Rausch eintreten. Der **leichte Rausch** zeigt sich an einer Beeinträchtigung der Koordination, insbesondere des Gangbildes, einer Enthemmung, einem vermehrten Rede- oder Tätigkeitsdrang (psychostimulatorische Alkoholeigenschaften). Bei einem **mittelschweren Rausch** kommt es zusätzlich zu Euphorie, aggressiver Enthemmung, verminderter Selbstkritik und explosiven Reaktionsweisen (psychostimulatorische Alkoholeigenschaften), bei einem **schweren Rausch** treten eine Bewusstseinsstörung bis zum Koma, Desorientiertheit, psychomotorische Erregung, Stand- und Gangunsicherheit, Angst, Nystagmus, Dysarthrie und Schwindel auf.

In der Behandlung einer leichten oder mittelschweren Alkoholintoxikation werden i. d. R. keine Medikamente eingesetzt, der Patient sollte jedoch in einer angemessenen Umgebung medizinisch überwacht werden (inklusive Labor und kraniale Computertomographie, CCT). Eventuell aufgetretene medizinische Komplikationen, wie z. B. eine Elektrolytentgleisung oder ein Volumenmangel, sollten entsprechend kausal behandelt werden. Bei schweren Intoxikationszuständen mit Bewusstseinsstörung (ab einem Blutalkoholgehalt von 3,5–4‰) muss eine intensivmedizinische Überwachung des Patienten sichergestellt werden.

Problematisch ist das Auftreten von aggressiven, fremd- oder eigengefährdenden Verhaltensweisen in Form eines **Erregungszustands**. Mittel der Wahl zur Behandlung eines solchen Zustands ist **Haloperidol** in einer Dosierung von 5–10 mg (oral, i.v., i.m.); die klinische Datenlage beschränkt sich jedoch auf Anwendungsbeobachtungen (Clinton et al. 1987). Zum Einsatz atypischer Antipsychotika mit sedierenden Eigenschaften liegen noch keine Daten vor.

Box

Kontraindiziert ist die Anwendung von Benzodiazepinen oder Clomethiazol.

Klinisch ist auch darauf zu achten, dass bei alkoholintoxizierten Personen suizidale Tendenzen gehäuft auftreten.

Die Frage der **Behandlungsdauer** richtet sich nach der Frage nach dem Grund für die Alkoholintoxikation. Das jeweilige weitere Vorgehen hängt entscheidend davon ab, ob die Intoxikation akzidenziell, im Rahmen eines Alkoholmissbrauchs oder einer Alkoholabhängigkeit oder sogar im Rahmen eines Suizidversuchs eingetreten ist. Insbesondere bei hohen Blutalkoholspiegeln und nicht nachweisbaren, typischen klinischen Intoxikationssymptomen wie verwaschener Sprache, Gangunsicherheit und Ataxie sollte an das Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit gedacht werden.

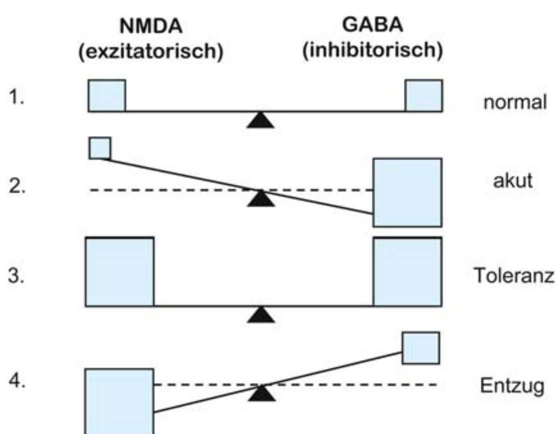


Abb. 39.2. Alkoholeffekte auf NMDA- und $GABA_A$-Rezeptoren. *1* Im abstinenten Normalzustand besteht ein Gleichgewicht zwischen NMDA- und $GABA_A$-Rezeptoren. *2* Im Zustand der akuten Intoxikation potenziert Alkohol durch allosterische Effekte $GABA_A$-Rezeptoren. *3* Bei chronischer Einnahme kommt es kompensatorisch zu einer verstärkten Expression von NMDA-Rezeptoren. Klinisch wird dies als Toleranzentwicklung erlebt. *4* Durch Wegfall der alkoholvermittelten $GABA_A$-Wirkung entsteht im Alkoholentzug eine Überfunktion von NMDA-Rezeptoren

39.4 Alkoholentzugssyndrom

39.4.1 Diagnosekriterien, ambulante und stationäre Entgiftung

Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer Reihe von neurobiologischen Veränderungen, u. a. zu einer reduzierten und veränderten Expression von $GABA_A$-Rezeptoren (Krystal et al. 2006) und zu einer vermehrten Expression glutamaterger Rezeptoren, insbesondere vom NMDA-Subtyp (Abb. 39.2; Davis u. Wu 2001).

Diese Veränderungen führen bei Unterbrechung des Substanzkonsums zu der Entwicklung eines typischen Alkoholentzugssydroms (Übersicht: Diagnosekriterien des Alkoholentzugssyndroms nach ICD-10).

Diagnosekriterien des Alkoholentzugssyndroms nach ICD-10

1. Die allgemeinen Kriterien eines Entzugssyndroms (Absetzen oder Reduktion eines regelhaften, übermäßigen Substanzkonsums) müssen erfüllt sein.
2. Drei der folgenden zehn Kriterien müssen erfüllt sein:
   - Tremor der Zunge, der Augenlider, der Hände
   - Schwitzen
   - Übelkeit, Würgen oder Erbrechen
   - Tachykardie oder Hypertension
   - Psychomotorische Erregung
   - Kopfschmerzen
   - Schlafstörungen
   - Krankheitsgefühl oder allgemeine Schwäche
   - Vorübergehende visuelle, taktile oder auditorische Halluzinationen
   - Generalisierte epileptische Anfälle

Das Alkoholentzugssyndrom kann mit einer Reihe ernsthafter medizinischer Komplikationen, wie einer hypertensiven Krise, Delir, epileptischen Anfällen, verbunden sein, sodass die Behandlung bei einem unbekannten Patienten im Regelfall unter **stationären** Bedingungen statt-

finden sollte. Aufgrund des Kostendrucks und einer vom Patienten positiv erlebten Eigenverantwortlichkeit sind in letzter Zeit auch vermehrt **ambulante** Therapieformen entwickelt worden. Nachstehend sind in Anlehnung an Scherle et al. (2003) die Zuweisungskriterien für ambulante oder stationäre Entgiftungsbehandlungen wiedergegeben (Übersicht: Patientenauswahl für eine Alkoholentgiftungsbehandlung).

Patientenauswahl für eine Alkoholentgiftungsbehandlung (mod. nach Scherle et al. 2003)

Indikationen zur ambulanten Entgiftung:
- Patient ist bekannt und absprachefähig
- Patient ist volljährig und glaubhaft abstinenzmotiviert (z. B. nachgewiesen durch regelmäßige Wahrnehmung der Ambulanztermine)
- Patient hat festen Wohnsitz und ist ausreichend sozial integriert
- Keine schwer wiegenden psychiatrischen Begleiterkrankungen (andere Abhängigkeitserkrankungen, schizophrene Psychosen, affektive Psychosen)
- Keine Krampfanfall- oder Deliranamnese
- Keine schwer wiegenden internistischen Erkrankungen
- Keine vorbestehende internistische oder psychopharmakologische Dauermedikation

Indikationen zur stationären Entgiftung:
- Patient ist nicht bekannt oder notfällige Zuweisung
- Patient ist ohne festen Wohnsitz
- Psychiatrische Komorbidität (weitere Suchterkrankungen, schizophrene oder affektive Psychosen)
- Krampfanfall- oder Deliranamnese
- Internistische oder psychopharmakologische Dauermedikation (insbesondere Benzodiazepine, Kodein)
- Suizidgefährdung des Patienten
- Vergebliche ambulante Entgiftungen in der Vorgeschichte

39.4.2 Behandlung des Alkoholentzugs

Die Behandlung des Alkoholentzugs zielt darauf ab, einerseits die Überstimulation glutamaterger Neurone zu bremsen und andererseits die $GABA_A$erge Neurotransmission zu verstärken. Im Rahmen der stationären Behandlung kann dies sowohl in Form einer symptomorientierten Behandlung als auch nach einem fest dosierten Ausschleichschema erfolgen.

Clomethiazol

Clomethiazol ist in Deutschland als Medikament der ersten Wahl für eine stationäre Entgiftungsbehandlung zu sehen. Clomethiazol vermindert sicher verschiedene Entzugssymptome wie Pulsanstieg, Blutdruckspitzen, Ängstlichkeit und psychomotorische Unruhe; es besitzt ferner eine sicher delirverhütende und krampfanfallshemmende Wirkung (Morgan 1995). Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit ist das Medikament gut steuerbar und kann sowohl fest dosiert (Tab. 39.1) als auch symptomorientiert, z. B. nach dem Alkoholentzugssymptombogen (AESB), verabreicht werden (Tab. 39.2 und Tab. 39.3) (Lange-Asschenfeldt et al. 2003).

Clomethiazol ist im Regelfall eine sichere Substanz, sie kann jedoch im Einzelfall eine bronchiale Hypersekretion, einen Nies- oder Hustenreiz, ein Tränen der Augen, Magenbeschwerden oder Exantheme hervorrufen. Die Substanz ist stark sedierend und kann bei nichtkontrollierter Überdosierung eine tiefe Bewusstlosigkeit, einen Blutdruckabfall, im Extremfall auch einen Atemstillstand verursachen. Clomethiazol besitzt ein starkes **Abhängigkeitspotenzial**, sodass es in der Regel nicht länger als 14 Tage und grundsätzlich nicht ambulant verordnet werden sollte. Im Falle einer Unverträglichkeit kann auf lang wirksame Benzodiazepine, wie z. B. Diazepam, ausgewichen werden. Hierbei verhalten sich 5 mg Diazepam näherungsweise dosisäquivalent zu 192 mg (≙ 1 Kapsel) Clomethiazol.

Box

Ein Alkoholentzugssyndrom entwickelt sich oft unmittelbar aus einer Alkoholintoxikation. Das Monitoring auf Entzugssymptome sollte daher unmittelbar nach der stationären Aufnahme beginnen. Die erste Clomethiazolgabe sollte bei ausreichend starken Alkoholentzugssyndromen (AESB-Summe > 5), in der Regel jedoch nicht bei einem Blutalkoholgehalt > 1 ‰ erfolgen.

Benzodiazepine

Benzodiazepine werden in nichteuropäischen Ländern, insbesondere in den USA, bevorzugt zur Behandlung eines Alkoholentzugssyndroms eingesetzt. Benzodiazepine sind nach einer Metaanalyse von über elf Studien mit 1286 Patienten als Mittel der ersten Wahl zu bezeichnen (Mayo-Smith 1997; Kosten u. O'Connor 2003). Sie besitzen eine sichere **krampfanfalls- und delirverhindernde Wirkung** (Kosten u. O'Connor 2003) und können ggf. auch ambulant und symptomorientiert verabreicht werden (Saitz et al. 1994).

Länger wirksame Substanzen wie Diazepam, Oxazepam oder Chlordiazepoxid erlauben ein größeres Dosierungsintervall als z. B. Substanzen mit einer kürzeren Halbwertszeit, etwa Alprazolam oder Lorazepam. Bei

Tab. 39.1. Clomethiazol-gestützte Entgiftung in fester Dosierung

Zeitpunkt	Clomethiazoldosis
Milde oder mittelschwere Entzugssymptome	
Initial	2 Kapseln (Testdosis)
Tag 0 (erste 24 h)	9–12 Kapseln in 4–6 Dosen
Tage 1 und 2	6–8 Kapseln in 3–4 Dosen
Tage 3 und 4	4–6 Kapseln in 2–3 Dosen
Tage 5–9	Langsames Ausschleichen des Medikaments
Schwere Entzugssymptome	
Initial	2 Kapseln (Testdosis)
Tag 0	1–2 Kapseln (in Abhängigkeit von der Testdosis) alle 2 h, bis eine deutliche Symptomreduktion erreicht wird, maximal zugelassene Tagesdosis: 24 Kapseln (in begründeten Ausnahmefällen auch mehr)
Tag X bis Behandlungsende	Weitergabe der Tagesdosis, bis die Entzugssymptome nachlassen (üblicherweise innerhalb der ersten 72 h), langsames Ausschleichen des Medikaments, täglich ca. um ¼ der Vortagesdosis

Tab. 39.2. Alkoholentzugssymptombogen (AESB) zur Clomethiazol-gestützten Entgiftungsbehandlung – die verschiedenen Parameter des AESB

Nr.	Score	Item		
1.		Blutdruck (mmHg)		
		Bis 30 Jahre	31–50 Jahre	> 50 Jahre
	0	Bis 120/80	Bis 130/85	Bis 140/90
	1	Bis 135/90	Bis 145/95	Bis 155/100
	2	Bis 150/95	Bis 160/100	Bis 170/105
	3	Bis 160/100	Bis 170/105	Bis 180/110
	4	Bis 160/100	> 170/105	> 180/110
2.		Ruhepuls (nach 1 min Liegen)		
	0	< 92/min		
	1	92–103/min		
	2	104–115/min		
	3	116–127/min		
	4	128/min und darüber		
3.		Tremor		
	0	Kein Tremor		
	1	Fingertremor bei ausgestreckten Fingern		
	2	Händetremor bei ausgestreckten Armen		
	3	Deutlicher Ruhetremor von Fingern und Händen		
	4	Schwerer Ruhetremor von Armen, Beinen und Händen		
4.		Schwitzen		
	0	Kein Schwitzen		
	1	Warme, feuchte Haut		
	2	Umschriebene Schweißperlen (z. B. Gesicht, Thorax)		
	3	Ganzer Körper feucht und/oder sichtbares Schwitzen größerer Hautpartien		
	4	Massives Schwitzen		
5.		Übelkeit/Erbrechen		
	0	Keine Übelkeit		
	1	Mäßige Übelkeit, ggf. selten Brechreiz		
	2	Schwere Übelkeit verbunden mit Würgen; Erbrechen		
6.		Ängstlichkeit/Nervosität		
	0	Keine Ängstlichkeit oder Nervosität		
	1	Leichte Ängstlichkeit oder Nervosität bzw. Angabe des Patienten nur auf Anfrage		
	2	Mäßige oder spontan ohne Befragen geäußerte Angst oder Nervosität		
	3	Schwere Angst oder Nervosität		
	4	Massive, schwerste panikartige Angstzustände		

Tab. 39.2. Alkoholentzugssymptombogen (AESB) zur Clomethiazol-gestützten Entgiftungsbehandlung – die verschiedenen Parameter des AESB (Fortsetzung)

Nr.	Score	Item
7.		Psychomotorische Unruhe
	0	Ruhige, unauffällige Bewegungen
	1	Zappeligkeit, leichte Unruhe oder Anspannung
	2	Mäßige, noch umschriebene Bewegungsunruhe (z. B. Nesteln der Hände)
	3	Allgemeine, dauernde Bewegungsunruhe (z. B. ständiges Drehen im Bett), Umherlaufen
	4	Massive Erregtheit, Selbst- oder Fremdgefährdung, Notwendigkeit einer Fixierung
8.		Orientierung
	0	Voll orientiert, eventuell leicht verzögerte Antwort bzw. kurzes Überlegen
	1	Zu Person und Ort voll orientiert, zur Zeit unscharf orientiert (nicht mehr als zwei Kalender- oder Wochentage)
	2	Zu Person und Ort voll orientiert, zur Zeit nicht orientiert
	3	Zur Person voll orientiert, zum Ort oder zur Situation nur teilweise orientiert, zur Stadt oder zum derzeitigem Aufenthaltsort oder der Situation fehlorientiert, zur Zeit nicht orientiert
	4	Zur Person orientiert, zur Situation, zum Ort und zur Zeit nicht orientiert
	5	Vollständig desorientiert, kein sinnvoller Kontakt möglich
9.		Trugwahrnehmungen, Personenverkennungen, Halluzinationen
	0	Keine
	1	Wahrnehmungsverschärfung (Sinneswahrnehmungen sind aufdringlicher, z. B. Töne sind lauter, Licht ist heller usw.)
	2	Vorübergehende Verkennungen (z. B. Schatten, Umrisse), fragliche Halluzinationen oder Personenverkennungen, wobei Patient noch korrigierbar ist und Irrtum erkennt
	3	Eindeutige, aber (noch) fluktuierende Halluzinationen oder Personenverkennungen
	4	Länger andauernde Halluzinationen oder Personenverkennungen, keine Distanzierungsfähigkeit mehr
	5	Ständig vorhandene Halluzinationen mit starker emotionaler Beteiligung und für den Patienten handlungsweisenden Charakter
10.		Krampfanfall/EEG-Befunde
	0	Keine Krampfanfälle in der Vorgeschichte
	1	EEG-Auffälligkeiten ohne Verdacht auf erhöhte zerebrale Exzitabilität (z. B. Asymmetrie, Grundrhythmusverlangsamung)
	2	EEG-Auffälligkeiten mit Verdacht auf erhöhte zerebrale Exzitabilität (z. B. fokale Dysrhythmie)
	3	Epileptischer Krampfanfall oder fragliches Krampfereignis in der Vorgeschichte (ohne Zusammenhang mit Entzug); pathologisches EEG mit vereinzelten epilepsietypischen Potenzialen (z. B. Spikes, Sharp-Waves, Spike-Wave-Komplexe)
	4	Ein Entzugsanfall in der Vorgeschichte; eindeutig pathologisches EEG mit häufigeren epilepsietypischen Potenzialen (z. B. Spikes, Sharp-Waves, Spike-Wave-Komplexe)
	5	Zwei oder mehr Entzugsanfälle in der Vorgeschichte oder ein Krampfanfall in den letzten 8 Tagen

Tab. 39.3. Alkoholentzugssymptombogen (AESB) zur Clomethiazol-gestützten Entgiftungsbehandlung – Mess- und Dosierungsintervalle und punktzahlabhängige Clomethiazoldosierung

Punktzahl (Items) 1–10	Dosis	Mess- und Dosierungsintervall	
0–4	0 Kapseln	Tag 0–3	2-stündlich
5–7	1 Kapsel	Tag 4	3-stündlich
8–	2 Kapseln	Tag 5	4-stündlich
≥ 11	3 Kapseln	Tag 6	6-stündlich
		Tag 7	8-stündlich
		Tag 8	12-stündlich
		Tag 9	24-stündlich

kurz wirksamen Benzodiazepinen sind zudem Rebound-Phänomene beschrieben. Die Anwendung sollte je nach Schulung des Pflegepersonals entweder nach der so genannten Loading-Technik, fest dosiert oder symptomorientiert, verabreicht werden. Symptomorientierte Techniken, z. B. nach der AESB-Skala, erlauben eine kürzere Entgiftungsphase bei niedrigerem Medikationsverbrauch bei gleich bleibend sicherer Delir- und Krampfanfallsverhütung.

Das **Prinzip des Loading-Verfahrens** besteht darin, dem Patienten stündlich 10 mg Diazepam zu verabreichen, bis eine gewisse Sedierung (Schläfrigkeit des Patienten) eintritt. Die anhaltende Entgiftungswirkung wird

dann über die wirksamen Metaboliten Nordazepam (Halbwertszeit 200 h) erreicht; eine Nachdosierung ist im Regelfall nicht notwendig.

Box

Loading-Verfahren und fest dosierte Gabe besitzen das Risiko einer Überdosierung und Benzodiazepinintoxikation. Aus diesen Gründen muss auch bei diesem Verfahren eine regelmäßige Überwachung gewährleistet sein.

Eine Anleitung zur Festdosierung von Diazepam gibt ◘ Tab. 39.4 wieder.

Im Rahmen der **symptomgesteuerten Entgiftungsbehandlung** mit Diazepam werden die Patienten über 72 h stündlich mit dem CIWA-Ar-Bogen (*Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, revised*) oder dem AESB-Bogen überwacht. Bei einem milden Entzugssyndrom (entsprechend einem CIWA-Ar-Summenscore > 8) erhalten die Patienten 5 mg Diazepam, bei einem mittelschweren Entzugssyndrom (CIWA-Ar-Summenscore > 11) erhalten die Patienten 10 mg Diazepam.

Nach kleineren Studien eignen sich Benzodiazepine auch für **ambulante Entgiftung** und stellen eine wirksame und sichere Medikation dar (Malcolm et al. 1989, 2002; Wiseman et al. 1998; Scherle et al. 2003). Problematisch ist insbesondere bei schwerer erkrankten Patienten das Missbrauchspotenzial einzustufen. Bei Einsatz kurz wirksamer Benzodiazepine ohne wirksame Metabolite (Lorazepam, Oxazepam) besteht zusätzlich die Gefahr eines **Krampfanfalls** zum Zeitpunkt des Dosisminimums, bei den lang wirksamen Präparaten (Diazepam, Chlordiazepoxid) die Gefahr einer Intoxikation durch Metabolitenkumulation.

◘ **Tab. 39.4.** Alkoholentgiftung mit fest dosierter Diazepamgabe

Dosis	Stunde(n)	Tag	Diazepam
1*	0–5	0	10–20 mg
2*	6–11	0	10–20 mg
3*	12–17	0	10–20 mg
4*	18–23	0	10–20 mg
5*	24–29	1	5–10 mg
6**	30–35	1	5–10 mg
7**	36–41	1	5–10 mg
8**	42–47	1	5–10 mg
9**	48–53	2	5–10 mg
10**	54–59	2	5–10 mg
11**	60–65	2	5–10 mg
12**	66	2	5–10 mg

Die Patienten werden nach jeder Festdosis stündlich (*) oder zweistündlich (**) mit dem CIWA-Ar-Bogen überwacht.
Bei einem weiter bestehenden, milden Entzugssyndrom (CIWA-ArWerte > 8, AESB-Werte > 5) erhält der Patient 5 mg Diazepam, bei einem weiter bestehenden starken Entzugssyndrom (CIWA-Ar-Werte > 11, AESB-Werte > 8) erhält der Patient 10 mg Diazepam zusätzlich, jedoch nicht mehr als insgesamt 20 mg innerhalb von 6 h

Carbamazepin

Carbamazepin stellt neben Benzodiazepinen und Clomethiazol das am besten untersuchte Medikament in der Alkoholentgiftungsbehandlung dar. Eine gegenüber Benzodiazepinen und Clomethiazol gleichwertige Wirkung auf **leichte und mittelschwere Alkoholentzugssymptome** konnte für Carbamazepin in einer Reihe von doppelblinden Untersuchungen v. a. an ambulanten Patienten nachgewiesen werden (Malcolm et al. 1989, 2001, 2002; Stuppaeck et al. 1992). Ausreichende kontrollierte klinische Untersuchungen an Patienten mit schwersten Alkoholentzugssymptomen sind bisher nicht im notwendigen Umfang durchgeführt worden, sodass die klinische Evidenz bezüglich einer eindeutig antideliranten Eigenschaft noch offen bleibt.

Eine **Kontraindikation** für Carbamazepin stellt eine schwere Leberinsuffizienz dar. Hämatologische Veränderungen (Agranulozytose) wurden im Rahmen der Kurzzeitanwendung beim Alkoholentzug bisher nicht beobachtet (Kosten u. O'Connor 2003).

Eine Dosierungsempfehlung für eine fest dosierte Carbamazepinbehandlung in der Alkoholentgiftung gibt ◘ Tab. 39.5 wieder. Die Befundlage ist für andere Antiepileptika nicht als gleichwertig anzusehen.

Weitere Substanzen

Clonidin

Zentrale α-Agonisten, v. a. Clonidin, werden gerne zur Behandlung eines Alkoholentzugssyndroms, insbesondere zur Behandlung der begleitenden Hypertension, eingesetzt. Clonidin ist für den Einsatz in der **Monotherapie nicht geeignet**, da es keine ausreichende delir- und krampfanfallsverhütende Eigenschaft besitzt. Clonidin (75–600 µg in Einzeldosen von 75–150 µg) kann als zusätzliche Medikation bei hypertensiven Blutdruckkrisen gegeben werden, die trotz ausreichender Gabe von Clomethiazol/Diazepam auftreten.

◘ **Tab. 39.5.** Carbamazepin in der Alkoholentgiftungsbehandlung[a]

Tag	Dosis
0	2 × 300–400 mg im Abstand von 8 h
1	2 × 300–400 mg im Abstand von 8 h
2	2 × 300 mg im Abstand von 8 h
3	2 × 300 mg im Abstand von 8 h
4	2 × 200 mg im Abstand von 8 h
5	200 mg/d, danach absetzen

[a] Carbamazepin sollte nicht bei einem Blutalkoholspiegel von > 1‰ gegeben werden. Die Patienten sollten in Acht-Stunden-Abständen auf Alkoholentzugssymptome untersucht werden

Tiaprid

Tiaprid ist als substituiertes Benzamid ein D_2-Antagonist, der in Deutschland häufig zusammen mit Carbamazepin zur Alkoholentgiftungsbehandlung eingesetzt wird. Obwohl mehrere offene Studien die Gleichwertigkeit der Kombinationsbehandlung von Carbamazepin und Tiaprid gegenüber Clomethiazol und Diazepam beschreiben (Franz et al. 2001; Lucht et al. 2003), stehen Daten von ausreichend großen, randomisierten Studien aus. Der Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Carbamazepinmonotherapie ist bisher nicht gezeigt worden. Zusammenfassend kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt **keine generelle Empfehlung** für diese Kombinationsbehandlung ausgesprochen werden.

Ein sinnvoller Einsatz von Tiaprid und anderer hochpotenter Antipsychotika stellen halluzinatorische Zustandsbilder dar, die als Teilsymptom im Alkoholentzug, insbesondere aber auch im Alkoholentzugsdelir, auftreten können

Doxepin

Doxepin und andere sedierende, trizyklische Antidepressiva werden häufig zur Alkoholentzugsbehandlung eingesetzt. Doxepin besitzt eine sedierende und antidepressive Wirkung, hemmt jedoch die Entzugssymptomatik nur sehr unzureichend und besitzt keine delirverhütende Wirkung. Es kann daher **keine Empfehlung** zum Einsatz dieser Substanz ausgesprochen werden.

Thiamin

Zum Einsatz von Thiamin in der Behandlung des Entzugssyndroms, ▶ 39.6.4 Wernicke-Korsakow-Syndrom.

39.4.3 Delirbehandlung

Etwa 1–3% aller alkoholabhängigen Patienten können im Krankheitsverlauf, v. a. im Rahmen eines Alkoholentzugs, ein delirantes Bild entwickeln. Unbehandelt endet ein Alkoholentzugsdelir in 20% der Fälle letal, sodass die Behandlung ggf. unter intensivmedizinischen Bedingungen stattfinden sollte. Klinisch ist das Alkoholentzugsdelir am gleichzeitigen Vorliegen eines Alkoholentzugssyndroms und eines deliranten Syndroms u. a. mit einer tief greifenden Orientierungsstörung, psychomotorischer Unruhe, Auffassungsstörungen, Wahrnehmungsstörungen, optischen Halluzinationen und einer Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus erkennbar.

Im Falle des Vorliegens eines Alkoholentzugsdelirs sollte daher einerseits eine **Alkoholentgiftungsbehandlung** nach den oben beschriebenen Kriterien (▶ 39.4.1) und zusätzlich eine **symptomorientierte Delirbehandlung** erfolgen. In jedem Fall sollten jedoch weitere Ursachen für das Auftreten einer akuten organischen Psychose im Sinne eines Delirs durch eine ausreichende Diagnostik (CCT, Labor) abgeklärt werden. Kontrollierte klinische Studien zur Behandlung eines Alkoholentzugsdelirs sind bisher nicht veröffentlicht worden, sodass die Datenlage als unbefriedigend zu bezeichnen ist.

Die Basismedikation der Alkoholentzugsdelirbehandlung stellen daher $GABA_A$-Rezeptoragonisten wie z. B. lang wirksame **Benzodiazepine** oder **Clomethiazol** dar. Die Verabreichung konventioneller Antipsychotika (z. B. Haloperidol 5–10 mg/d), möglicherweise auch atypischer Antipsychotika, kann insbesondere das halluzinatorische Erleben des Patienten hemmen.

39.4.4 Qualifizierte Alkoholentgiftungsbehandlung

Eine qualifizierte Alkoholentgiftungsbehandlung ist eine stationäre oder ambulante Therapiemaßnahme, in der neben einer körperlichen Entzugsbehandlung auch strukturierte Information zur Erkrankung vermittelt, Motivationsarbeit durchgeführt und rückfallprophylaktische Techniken erlernt werden (Soyka et al. 2001). Durch eine qualifizierte Entgiftungsbehandlung lässt sich die Motivation des Patienten für rückfallverhindernde Therapien, z. B. im Rahmen einer ambulanten oder stationären Entwöhnungsbehandlung, steigern. Psychiatrische Kliniken bzw. psychiatrische Abteilungen sollten die qualifizierte Entgiftungsbehandlung als Regelbehandlung in der Alkoholentgiftung durchführen.

39.5 Entwöhnung, Rückfallprophylaxe

39.5.1 Allgemeine Prinzipien

Ziel der Entwöhnungsbehandlung ist es, die durch eine ambulante oder stationäre Entgiftung erzielte Abstinenz zu erhalten und zu unterstützen. Sie sollte immer im Rahmen des oben beschriebenen Gesamtbehandlungsplans (▶ 39.2) erfolgen und u. a. auch der sozialen Situation des Patienten und seiner psychiatrischen Komorbidität Rechnung tragen. Etwa 30–50% der Patienten leiden an einer zusätzlichen, schwer wiegenden anderen Achse-I-Störung, wie z. B. einer affektiven Störung, die in den Gesamtbehandlungsplan integriert werden sollte. Durch eine ausführliche psychiatrische Untersuchung des Patienten nach Abschluss der Entgiftungsbehandlung sollte geklärt werden, ob komorbide psychiatrische Störungen vorliegen. Es existieren keine klinischen Studien, welche einen Hinweis auf den optimalen Zeitpunkt einer solchen Untersuchung geben. Es sollte i. d. R. ein Zeitraum von 5–7 Tagen nach letzter Gabe der Entzugsmedikation abgewartet werden. Begleitende depressive Störungen kön-

nen z. B. nachhaltig durch eine antidepressive Pharmakotherapie gebessert werden (Thase et al. 2001).

Eine **strukturierte Entwöhnungsbehandlung** wird in Deutschland i. d. R. unter stationären Bedingungen in einer entsprechenden Fachklinik durchgeführt. Leider erreicht diese Behandlung pro Jahr nur etwa 1–3% aller alkoholabhängigen Patienten. Zunehmend werden auch ambulante Entwöhnungstherapien vonseiten der sozialen Träger in der Suchtkrankenhilfe entwickelt und niederschwellige Therapieformen, z. B. in Form von Kurzinterventionen, über den Hausarzt implementiert.

Haupterschwernis bei der Rückfallprophylaxe alkoholabhängiger Patienten ist die hohe Rückfallneigung im natürlichen Verlauf der Erkrankung: Etwa 80–85% aller Patienten werden ohne spezifische Therapie innerhalb eines Jahres wieder alkoholrückfällig. Das spontane, teilweise **zwanghaft-kompulsiv auftretende Alkoholverlangen** (Craving) stellt neben Rückfällen, welche aus Affektschwankungen, innerer Unruhe und Angst herrühren, einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung eines Alkoholrückfalls dar.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Veränderungen im **mesolimbisch-mesokortikalen Belohnungssystem** eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Alkoholkonsums haben können. Die Rolle des Belohnungssystems als neurobiologisches Korrelat von Erwartung, Belohung und Verlangen ist offenbar sehr komplex und könnte eine wichtige Rolle bei Alkoholrückfällen spielen. Innerhalb der letzten Jahre sind daher verschiedene medikamentöse Verfahren zur Rückfallprophylaxe entwickelt worden. Ausgehend von der Kenntnis um die erhebliche Chronizität der Alkoholabhängigkeit sind bei der Effektivitätsanalyse auch sekundäre Zielparameter unterhalb der Abstinenzschwelle, wie z. B. Anzahl der trinkfreien Tage, Anzahl der schweren Trinktage und die Menge des konsumierten Alkohols, einbezogen worden.

39.5.2 Medikamentöse Verfahren

Naltrexon

Tierexperimentelle Untersuchungen an Nagetieren und Affen zeigten, dass μ-**Opiatrezeptorantagonisten** sowohl Alkoholwirkung als auch Alkoholkonsum verringern konnten (Ulm et al. 1995). In zwei initialen plazebokontrollierten Studien führte die tägliche Gabe von 50 mg des selektiven μ-Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon über einen Zeitraum von zwölf Wochen zu einer Verlängerung der beobachteten Abstinenzphase und zur Reduktion der Anzahl der Trinktage und alkoholbedingten Komplikationen (Volpicelli et al. 1992; O'Malley et al. 1992). Naltrexon ist seit 1994 von der FDA zur Rückfallprophylaxe in der Alkoholabhängigkeit zugelassen.

Diese Befunde konnten in mehreren plazebokontrollierten Studien, u. a. zuletzt auch in der multizentrischen COMBINE-Studie (Anton et al. 2006) bestätigt werden. Es liegen jedoch auch einige negative Befunde, u. a. von einer großen multizentrischen Studie der *Veterans Affairs (VA) Medical Centers* in den USA vor (Krystal et al. 2001). Der Negativbefund dieser und anderer Studien lässt sich möglicherweise auf eine größere Krankheitsschwere, geringere soziale Ressourcen und u. a. auf eine hohe Non-Compliance der untersuchten Patienten zurückführen (Fuller u. Gordis 2001). Erste Untersuchungen mit der Depotdarreichungsform von Naltrexon (380 mg i.m. alle 28 Tage) zeigen positive Behandlungsergebnisse (Garbutt et al. 2005) und könnten damit eine erweiterte Behandlungsoption darstellen. Naltrexon-Depot ist in den USA seit 2006 zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen

Die bis zum Jahr 2005 veröffentlichten, plazebokontrollierten Studien zur Frage der Wirksamkeit von Naltrexon in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit sind in einem Cochrane-Review bewertet worden (Srisurapanont u. Jarusuraisin 2002, 2005). 18 Untersuchungen verglichen den Effekt einer 12-wöchigen Behandlung von 50 mg Naltrexon (899 Patienten) mit Plazebo (877 Patienten). Nach den Ergebnissen des überarbeiteten Reviews kann eine 12-wöchige Einnahme von Naltrexon das Risiko eines einzelnen Trinkrückfalls um 36% (*number needed to treat*, NNT = 7), das Risiko, wieder regelhaft zu trinken, um 13% (NNT = 12) und die Anzahl von Behandlungsabbrüchen um 28% reduzieren (NNT = 13). Aussagen bezüglich eines möglichen Effekts einer längerfristigen, z. B. 6- bis 12-monatigen Naltrexonbehandlung können zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht getroffen werden. **Zusammenfassend** kommt der Cochrane-Review damit zu einer **Positivbewertung von Naltrexon und empfiehlt daher den Einsatz der Substanz in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit.** Die empfohlene Tagesdosis sind 50 mg/d, die empfohlene Anwendungsdauer beträgt mindestens 12 Wochen. Eine weitere Metaanalyse zur Wirksamkeit von Naltrexon bestätigt die Befunde des Cochrane-Reviews (Streeton u. Whelan 2001).

Box

Der Cochrane-Review kommt zu einer Positivbewertung von Naltrexon und empfiehlt daher den Einsatz der Substanz in der Rückfallprophylaxe. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 50 mg/d, die empfohlene Anwendungsdauer mindestens zwölf Wochen.

Acamprosat

Acamprosat (Calcium-Acetylhomotaurinat) ist eine synthetische Substanz, die in ihrer Struktur Ähnlichkeiten zu Homotaurin, einer natürlichen Aminosäure, aufweist. Die genaue pharmakologische Wirkung ist nicht bekannt; es wird eine Wechselwirkung der Substanz mit Glutamatrezeptoren vom NMDA-Rezeptorsubtyp diskutiert. Insgesamt wurden über 16 plazebokontrollierte klinische

Studien zur Wirkungsweise von Acamprosat in der Alkoholrückfallprophylaxe veröffentlicht, elf dieser Untersuchungen wurden von Kranzler und Van Kirk (2001) metaanalytisch ausgewertet.

Die zwölfwöchige Behandlung mit Acamprosat führte im Vergleich zu Plazebo zu einer 11%-igen Erhöhung des Anteils der über den gesamten Studienzeitraum hinweg abstinenten Patienten, einer 13%-igen Erhöhung der kumulativen Abstinenzdauer und einer um 8% geringeren Studienabbrecherrate. Die Effektstärke von Acamprosat war nach den Analysen von Kranzler und Van Kirk (2001) mit den durch Naltrexon erzielbaren Effekten vergleichbar. Zusammenfassend zeigt die Metaanalyse eine **moderat rückfallprophylaktische Wirkung** von Acamprosat.

Die Beurteilung von Kranzler und Van Kirk (2001) deckt sich mit den Ergebnissen zweier umfangreicher Review-Arbeiten (Garbutt et al. 1999; Mason 2001). Die Verträglichkeit von Acamprosat ist als gut einzustufen, gegenüber Plazebo traten lediglich gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von Völlegefühl, Blähungen und Durchfällen häufiger auf (Mason 2001). Acamprosat sollte direkt nach Abklingen der Entzugssymptomatik verordnet werden. Die empfohlene Tagesdosis ist für Patienten < 60 kg Körpergewicht 4 × 333 mg täglich, für Patienten > 60 kg Körpergewicht 3 × 666 mg täglich.

Box

Für Acamprosat kann in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

Kombinationsbehandlung von Naltrexon und Acamprosat

Ausgehend von den Positivbefunden der kontrollierten Studien mit Acamprosat und Naltrexon wurde von 2001–2004 in einer großen multizentrischen Untersuchung (COMBINE-Studie des *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, NIAAA) die Effektstärke einer pharmakologischen Behandlung mit Acamprosat, Naltrexon oder Plazebo als Mono- oder Kombinationstherapie in zwei verschiedenen Behandlungssettings – kombinierte Verhaltenstherapie (CBT) oder *Medical Management* (MM) – an 1383 freiwilligen alkoholabhängigen Patienten untersucht (Anton et al. 2006).

Obwohl der komplexe Charakter der Studie (neun Behandlungsarme) und die hohe Therapie-Response in allen Behandlungsarmen die Interpretation der Studie erschweren, führte die Gabe von Naltrexon zu einer Reduktion schwerer Trinkzwischenfälle und in einzelnen Gruppen (v. a. in der MM-Gruppe) zu einer signifikanten Steigerung der Anzahl der abstinenten Tage (Anton et al. 2006). Unabhängig von Komedikation und Behandlungssetting veränderte die Gabe von Acamprosat das Trinkverhalten nicht weiter.

Eine weitere multizentrische deutsche Untersuchung (Projekt: PREDICT) mit der gleichen Fragestellung befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase (Falk Kiefer, persönliche Mitteilung). Zusammenfassend unterstützt die COMBINE-Studie die oben dargestellten positiven Daten zur Wirksamkeit von Naltrexon in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit.

Disulfiram

Disulfiram führt über seinen aktiven Metaboliten *S*-Ethyl-*N*,*N*–diethylthiolcarbamat-sulfoxid (DETC-MeSO) zu einer irreversiblen Hemmung der Aldehyddehydrogenase und induziert damit bei gleichzeitigem Alkoholkonsum eine aversiv erlebte **Disulfiram-Alkohol-Reaktion** (DAR). Eine DAR führt zu

- Übelkeit,
- Erbrechen,
- klopfenden Kopfschmerzen,
- Flush,
- Durst,
- Dyspnoe,
- Tachypnoe,
- Herzrasen,
- Brustschmerz,
- Schwindel,

  im Extremfall zu
- Arrhythmien,
- Krampfanfällen,
- Atemdepression,
- massiver Hypotonie bis hin zum Tod.

Eine DAR kann 60–180 min anhalten und bis zu zwei Wochen nach der Einnahme der letzten Dosis Disulfiram auftreten. Der Metabolismus des effektiven Metaboliten DETC-MeSO ist von der Leberfunktion und genetischen Varianten im Cytochrom-P450-System sowie von der Komedikation abhängig. Nach Aufdosierung auf eine Zieldosis von 250 mg sollte nach 5–7 Tagen ein Probetrunk (2–3 Schlucke eines 40%-igen, alkoholhaltigen Getränks) erfolgen. Bei einem relevanten Anteil von Patienten bleibt die Aversivreaktion aus, sodass eine Dosissteigerung auf bis zu 1000 mg erfolgen muss.

Wichtige **Kontraindikationen** einer Disulfiramgabe sind eine eingeschränkte Leberfunktion, eine akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- oder Psychopharmakaintoxikation, eine begleitende Therapie mit einzelnen Antibiotika (Metronidazol, Chloramphenicol, Cephalosporine) oder Monoaminooxidase-Hemmern.

Ein eindeutig **rückfallprophylaktische Wirkung** einer oralen Behandlung mit Disulfiram konnte in den bisher durchführten Studien **nicht** gezeigt werden. Die Metaanalyse von fünf plazebokontrollierten Studien an 1207 Patienten zeigt, dass die orale Disulfiramgabe weder die Zeit bis zum erneuten Trinken noch die Anzahl der trinkfreien Tage erhöht, sondern lediglich die Trinkmenge pro Trink-

tag begrenzt (Garbutt et al. 1999). Die Effektivität einer oralen Disulfiramgabe lässt sich durch eine kontrollierte Verabreichung, z. B. durch Hausarzt, Apotheke oder Lebenspartner, erreichen (Kranzler 2000).

In Kombination mit einer intensiven psychosozialen Begleittherapie führte die langfristige, mehrjährige (> 2 Jahre) kontrollierte Abgabe von Disulfiram zur einer signifikanten Steigerung der Langzeitabstinenzraten (Krampe et al. 2006).

Box

Disulfiram sollte nicht als Standardtherapie eingesetzt werden; die Anwendung sollte unter kontrollierten Bedingungen und bei Verfügbarkeit eines ausreichenden sozialen Netzwerks erfolgen.

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Tierexperimentelle wie auch klinische Befunde hatten einen Zusammenhang zwischen Veränderungen im serotonergen System und der Pathogenese der Alkoholabhängigkeit nahe gelegt. Aufgrund der ausgesprochen guten Verträglichkeit der Substanzen sind selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) auch zur Rückfallprophylaxe alkoholabhängiger Patienten eingesetzt worden. Die Effektivität einer solchen Behandlung hängt offensichtlich entscheidend vom **individuellen Krankheitstyp** sowie von begleitend auftretenden **affektiven Störungen** ab.

SSRI reduzieren v. a. bei alkoholabhängigen Patienten mit gleichzeitig auftretenden, akuten depressiven Symptomen die Trinkmenge (Cornelius et al. 1997; Moak et al. 2003), ohne jedoch andere Zielparameter der Abstinenz positiv zu beeinflussen. Ein positiver Effekt von Sertralin auf verschiedene Abstinenzparameter für Patienten ohne behandlungsbedürftige depressive Episode, jedoch mit einer Lebenszeitkomorbidität einer *major depression*, war nicht nachweisbar. Zwei Studien zeigen sogar eine Verschlimmerung des Trinkverhaltens und eine Reduktion der Abstinenzrate alkoholabhängiger Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn, hohen Trinkmengen und einem hohen Anteil psychiatrischer Komorbidität (so genannter Typ B nach Barbor) nach einer SSRI-Behandlung (Kranzler et al. 1996; Pettinati et al. 2000).

Box

Es kann lediglich für alkoholabhängige Patienten mit einer akut behandlungspflichtigen depressiven Episode eine Therapieempfehlung für eine Behandlung mit SSRI ausgesprochen werden. Für Patienten mit einer monosymptomatischen Alkoholabhängigkeit besteht keine Therapieempfehlung für SSRI.

Ritanserin

Der 5-HT_2-Rezeptorantagonist Ritanserin wurde in einer plazebokontrollierten Studie in drei verschiedenen Dosen (2,5 mg, 5 mg, 10 mg) zur Rückfallprophylaxe alkoholabhängiger Patienten eingesetzt (Wiesbeck et al. 1999). Keine der drei Dosen zeigte einen rückfallprophylaktischen Effekt, gemessen an der Zeit bis zum ersten Trinkrückfall, dem Craving oder der Schwere des Trinkrückfalls (Wiesbeck et al. 1999). Es kann daher **keine Therapieempfehlung** für Ritanserin in der Rückfallprophylaxe ausgesprochen werden.

Ondansetron

5-HT_3-Rezeptoren können die Dopaminausschüttung in dopaminergen Neuronen des Nucleus accumbens steuern. Aus diesen Gründen wurde der spezifische 5-HT_3-Antagonist Ondansetron in mehreren Untersuchungen auf seine rückfallprophylaktischen Eigenschaften untersucht. Ondansetron (4 μg/kg Körpergewicht) führte in zwei plazebokontrollierten Studien an alkoholabhängigen Patienten zu einer **Reduktion der konsumierten Menge Alkohol** (Sellers et al. 1994) sowie zu einer Erhöhung der Anzahl trinkfreier Tage bei Alkoholabhängigen mit einem frühen Beginn der Abhängigkeit (Johnson et al. 2000).

Diese Befunde sind aufgrund der kleinen Patientenzahl derzeit noch als vorläufig anzusehen, sodass noch keine generelle Therapieempfehlung ausgesprochen werden kann. Ondansetron ist jedoch als eine **viel versprechende Substanz** in der Rückfallprophylaxe von Subtypen der Alkoholabhängigkeit einzuordnen; eine Neubewertung ist bei ausreichender Studienlage vorzunehmen.

Weitere Substanzen

Valproat

Der rückfallprophylaktische Effekt einer 12-wöchigen Behandlung mit Valproat wurde in einer kleinen, plazebokontrollierten doppelblinden Studie untersucht. Valproat konnte im Vergleich zu Plazebo lediglich den Anteil schwer trinkender, rückfälliger Patienten reduzieren, alle anderen Abstinenzmaße waren unbeeinflusst von der Substanz (Brady et al. 2002). Es stellt möglicherweise eine geeignete, Trinkmengen reduzierende Behandlungsform insbesondere für solche Patienten dar, welche neben einer Alkoholabhängigkeit an einer bipolar-affektiven Störung leiden (Salloum et al. 2005). Es kann **keine generelle Therapieempfehlung** für Valproat in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit ausgesprochen werden.

Carbamazepin

Im Gegensatz zu vielen Studien über die Wirksamkeit von Carbamazepin in Entgiftungsbehandlungen bestehen nur wenige Studien zur Wirksamkeit der Medikation in der Rückfallprophylaxe. In einer über 12-monatigen, plazebokontrollierten Untersuchung an 29 Patienten hatte Carbamazepin einen positiven Effekt auf die Anzahl der alko-

holischen Getränke pro Trinktag, auf die Anzahl der Tage heftigen Trinkens sowie auf die Zeit bis zum ersten Alkoholexzess (Mueller et al. 1997). Diese Befunde werden noch durch einen im Vergleich zu Lorazepam positiven Effekt auf das Trinkverhalten während einer ambulanten 14-tägigen Entgiftung bestätigt (Malcolm et al. 2002). Die unzureichende Studienlage lässt daher derzeit **noch keine Therapieempfehlung** zugunsten von Carbamazepin in der Rückfallprophylaxe zu; eine Neubewertung sollte bei Vorliegen weiterer Studien erfolgen.

Topiramat

Das Sulfamat-Fructopyranosederivat Topiramat wirkt agonistisch am $GABA_A$-Rezeptor sowie antagonistisch an Glutamatrezeptoren vom AMPA- und NMDA-Subtyp. In einer 12-wöchigen, doppelblinden Behandlung führte die Einnahme von Topiramat in einer aufsteigenden Dosis von 25–300 mg täglich im Vergleich zu Plazebo zu einer Reduktion der Trinkmenge, der Trinkmenge pro Trinktag sowie zu einer Erhöhung der Anzahl der trinkfreien Tage (Johnson et al. 2003). Vor dem Aussprechen einer Therapieempfehlung müssen jedoch die Ergebnisse weiterer kontrollierter Studien abgewartet werden.

Flupenthixol

Flupenthixol wirkt antagonistisch an D_1-, D_2-, D_3-, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren und reduziert in Nagetiermodellen die Alkoholaufnahme. Eine wöchentliche i.m.-Injektion von 10 mg Flupenthixoldekanoat im Rahmen einer großen, doppelblinden Untersuchung verkürzte im Vergleich zu Plazebo die Zeit bis zum ersten Trinkrückfall (Wiesbeck et al. 2001). In einer offenen Therapiestudie an 27 Patienten mit der Doppeldiagnose einer schizophrenen Psychose und einer Alkoholabhängigkeit führte die Gabe von 30 mg Flupenthixol zu einer Reduktion verschiedener Trinkparameter (Soyka et al. 2003). Aufgrund der Daten kann **keine Therapieempfehlung** für die Substanz für Patienten mit einer primären Alkoholabhängigkeit ausgesprochen werden.

Amisulprid

In einer plazebokontrollierten Studie wurden 70 Patienten randomisiert mit 50 mg Amisulprid oder Plazebo behandelt. Amisulprid zeigte gegenüber Plazebo keinerlei Vorteile bezüglich verschiedener Erfolgsparameter, wie z. B. Zeit bis zum Rückfall, Anzahl der Trinktage oder Anzahl der schweren Trinktage (Marra et al. 2002). In der mit Amisulprid behandelten Patientengruppe fand sich hingegen eine höhere Anzahl alkoholrückfälliger Patienten, zusätzlich berichteten die Patienten über stärkeres Craving (Marra et al. 2002). Es kann daher **keine Therapieempfehlung** für Amisulprid in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit ausgesprochen werden.

Lisurid

Die 6-monatige Gabe des D_2-Rezeptoragonisten Lisurid führte in einer plazebokontrollierten doppelblinden Studie zu einer Verkürzung der Zeit bis zum ersten Alkoholrückfall (Schmidt et al. 2002). Eine Therapieempfehlung für Lisurid kann daher **nicht** ausgesprochen werden.

39.6 Alkoholfolgeerkrankungen

39.6.1 Alkoholhalluzinose

Eine Alkoholhalluzinose ist eine seltene Folgeerkrankung einer Alkoholabhängigkeit, die zu der Untergruppe der alkoholinduzierten psychotischen Störungen gehört. Differenzialdiagnostisch ist einerseits ein Alkoholentzugsdelir, andererseits auch eine neben der Alkoholabhängigkeit bestehende schizophrene Psychose in Erwägung zu ziehen. Wichtigstes Therapieziel ist das Erzielen einer Alkoholabstinenz. Symptomatisch kann eine Alkoholhalluzinose kurzzeitig mit konventionellen Antipsychotika, z. B. **Haloperidol** 5–10 mg täglich, behandelt werden (Soyka 1996). Positive Einzelfallberichte bestehen auch für eine Behandlung mit **Risperidon** (Soyka et al. 1997).

39.6.2 Eifersuchtswahn

Bei dieser seltenen alkoholbedingten Störung ist der alkoholabhängige Patient unkorrigierbar von der Untreue der Partnerin überzeugt. Die Behandlung ist schwierig, eine antipsychotische Behandlung ist im Regelfall nicht sehr erfolgreich.

39.6.3 Hepatische Enzephalopathie

Die Symptomatik einer hepatischen Enzephalopathie besteht in einer deliranten Symptomatik mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zu Stupor oder Koma; zusätzlich können eine erhebliche psychomotorische Unruhe, jedoch auch stuporöse Zustandsbilder und ein so genannter Flapping-Tremor auftreten. Ursache der Beschwerden ist eine gestörte Funktion der Hepatozyten mit einer deutlichen Erhöhung des Ammoniakspiegels im Blut.

Die Behandlung einer leichtgradigen bis mittelschweren hepatischen Enzephalopathie erfolgt nach einem **Stufenschema** in Zusammenarbeit mit einem Internisten (Wettstein u. Haussinger 2003):

1. Zunächst sollten gastrointestinale Blutungen oder Infektionen als Ursache des Überangebots an Eiweiß ausgeschlossen werden.
2. Die Eiweißzufuhr sollte durch diätetische Maßnahmen auf 1–1,5 g/d begrenzt werden.

3. Die Darmentleerung sollte durch die Gabe von 1- bis 4-mal 10–30 ml Laktulose beschleunigt werden, um die Ammoniakbildung durch Proteolyse zu hemmen. Es sollten zwei weiche Stühle pro Tag angestrebt werden.
4. Es sollten 3×3–6 g L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA) täglich gegeben werden.
5. Bei Proteinintoleranz sollte eine Proteinrestriktion auf 0,5–1 g/kg/d erfolgen, zusätzlich sollten verzweigtkettige Aminosäuren 0,25 g/kg/d oral gegeben werden.

Die Behandlung einer höhergradigen hepatischen Enzephalopathie (Grad III–IV) schließt ein (Wettstein u. Haussinger 2003):
- eine Erhöhung der Laktulosedosis,
- eine strenge Einweißrestriktion auf 30 g/d,
- eine parenterale Ernährung,
- die i.v.-Gabe von LOLA,
- eine Darmsterilisation mit Neomycin,
- einen Ausgleich der Azidose und
- die Gabe von 1 mg Flumazenil.

39.6.4 Wernicke-Korsakow-Syndrom

Ein Wernicke-Korsakow-Syndrom stellt eine wichtige und mit potenziell erheblichen Langzeitfolgen einhergehende Komplikation einer Alkoholabhängigkeit dar.

Eine **Wernicke-Enzephalopathie** kann bei etwa 3–12% aller chronisch alkoholabhängigen Patienten beobachtet werden. Es handelt sich um eine akut lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt in ca. 20% der Fälle letal verläuft und deren Ursache ein Vitamin-B_1-Mangel ist. Die klinische Ausprägung einer Wernicke-Enzephalopathie kann sehr variieren, bei nur einem Drittel aller Fälle ist die Symptomtrias **Augenbewegungsstörungen, Ataxie** und **Desorientiertheit** komplett ausgebildet. Zudem können die o. g. Symptome auch durch eine höhergradige Alkoholintoxikation maskiert sein.

Aus einer Wernicke-Enzephalopathie, jedoch auch unabhängig hiervon, kann sich eine alkoholbedingte amnestische Störung, ein so genanntes **Korsakow-Syndrom** entwickeln. Klinische Kennzeichen des Korsakow-Syndroms sind eine **ausgeprägte Störung des Alt- und des Neuzeitgedächtnisses, der Konzentration und der Orientierung**. Der Verlauf eines Korsakow-Syndroms ist meist chronisch (Hinze-Selch et al. 2000). Bei akutem Auftreten sollte den Empfehlungen zu der Behandlung der Wernicke-Enzephalopathie (s. unten) gefolgt werden, eine Langzeitbehandlungsoption besteht derzeit nicht.

Bei **klinischem Verdacht auf Vorliegen einer Wernicke-Enzephalopathie** sollte eine parenterale Gabe von Thiamin (i.v. oder i.m.) erfolgen (Sechi u. Serra 2007). Hierbei sollten innerhalb der ersten 2–3 Behandlungstage täglich 3 × 500 mg Thiamin i.v. (in mindestens 100 ml physiologischer Kochsalzlösung über 30 min infundiert) gegeben werden. Bei einer Besserung sollten 250 mg Thiamin i.v. pro Tag so lange weitergegeben werden, wie eine klinische Besserung zu verzeichnen ist; die Behandlungsdauer sollte hierbei mindestens 3–5 Tage betragen. Bei Ausbleiben einer klinischen Besserung kann die Behandlung abgebrochen werden. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Dosierungen < 250 mg Thiamin pro Tag zur Behandlung einer Wernicke-Enzephalopathie nicht ausreichend sind.

Patienten mit einem schwer ausgeprägten Alkoholentzugssyndrom, mit Zeichen einer Mangel- oder Unterernährung oder entsprechenden anamnestischen Angaben sollten 250 mg Thiamin als parenterale Lösung über mindestens 3–5 Tage als Prophylaxe erhalten. Alle anderen Patienten, die zur Durchführung einer Entgiftungsbehandlung aufgenommen werden, sollten über wenigstens 3–5 Tage mindestens 3 × 100 mg Thiamin oral erhalten.

Lokale allergische Reaktionen auf die parenterale Thiamingabe sind bei bisherigen Studien v. a. in Form von Rötungen im Bereich der Injektionsstelle in ca. 1% aller behandelten Patienten beobachtet worden; schwerere allergische Reaktionen, wie ein genereller Pruritus oder auch ein anaphylaktischer Schock, sind weitaus seltener (< 0,01% aller Behandlungen). Aus diesem Grund sollte die Thiamingabe nicht als Bolus, sondern als Kurzinfusion (in 0,9% NaCl über 30 min) gegeben werden.

Literatur

Allen JP, Maisto SA, Connors GJ (1995) Self-report screening tests for alcohol problems in primary care. Arch Intern Med 155: 1726–1730
Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et al (2006) Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA 295: 2003–2017
Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF (2002) The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. Drug Alcohol Depend 67: 323–330
Clinton JE, Sterner S, Stelmachers Z, Ruiz E (1987) Haloperidol for sedation of disruptive emergency patients. Ann Emerg Med 16: 319–322
Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG et al (1997) Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 54: 700–705
Davis KM, Wu JY (2001) Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism. J Biomed Sci 8: 7–19
Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ (2003) Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. Lancet 362: 271–280
Feuerlein W, Ringer C, Kufner H, Antons K (1977) Diagnose des Alkoholismus: Der Münchner Alkoholismustest. MMW Munch Med Wochenschr 119: 1275–1282
Franz M, Dlabal H, Kunz S, Ulferts J, Gruppe H, Gallhofer B (2001) Treatment of alcohol withdrawal: tiapride and carbamazepine versus clomethiazole. A pilot study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251: 185–192

Fuller RK, Gordis E (2001) Naltrexone treatment for alcohol dependence. N Engl J Med 345: 1770–1771
Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT (1999) Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. JAMA 281: 1318–1325
Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS et al (2005) Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA 293: 1617–1625
Hinze-Selch D, Weber MM, Zimmermann U, Pollmacher T (2000) Thiamine treatment in psychiatry and neurology. Fortschr Neurol Psychiatr 68: 113–120
Johnson BA, Roache JD, Javors MA et al (2000) Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. JAMA 284: 963–971
Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL et al (2003) Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. Lancet 361: 1677–1685
Kaner E, Cambell C, Pienaar ED, Heather N, Schlesinger C, Saunders J (2003) Brief interventions for excessive drinkers in primary care health settings (protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Wiley, Chichester, UK
Kosten TR, O'Connor PG (2003) Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med 348: 1786–1795
Kraemer KL, Maisto SA, Conigliaro J, McNeil M, Gordon AJ, Kelley ME (2002) Decreased alcohol consumption in outpatient drinkers is associated with improved quality of life and fewer alcohol-related consequences. J Gen Intern Med 17: 382–386
Krampe H, Stawicki S, Wagner T et al (2006) Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome. Alcohol Clin Exp Res 30: 86–95
Kranzler HR (2000) Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. Alcohol Alcohol 35: 537–547
Kranzler HR, Van Kirk J (2001) Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res 25: 1335–1341
Kranzler HR, Burleson JA, Brown J, Babor TF (1996) Fluoxetine treatment seems to reduce the beneficial effects of cognitive-behavioral therapy in type B alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 20: 1534–1541
Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA (2001) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. N Engl J Med 345: 1734–1739
Krystal JH, Staley J, Mason G et al (2006) Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. Arch Gen Psychiatry 63: 957–968
Kurz M (2003) Early intervention strategies in substance abuse. J Neural Transm Suppl 66: 85–96
Lange-Asschenfeldt C, Muller MJ, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Wetzel H (2003) Symptom-triggered versus standard chlormethiazole treatment of inpatient alcohol withdrawal: clinical implications from a chart analysis. Eur Addict Res 9: 1–7
Lejoyeux M, Boulenguiez S, Fichelle A, McLoughlin M, Claudon M, Ades J (2000) Alcohol dependence among patients admitted to psychiatric emergency services. Gen Hosp Psychiatry 22: 206–212
Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J et al (2003) Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. Alcohol Alcohol 38: 168–175
Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R (1989) Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. Am J Psychiatry 146: 617–621
Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC (2001) Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. Am J Addict 10: 16–23
Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC (2002) The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. J Gen Intern Med 17: 349–355
Marra D, Warot D, Berlin I et al (2002) Amisulpride does not prevent relapse in primary alcohol dependence: results of a pilot randomized, placebo-controlled trial. Alcohol Clin Exp Res 26: 1545–1552
Mason BJ (2001) Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: a clinical review. J Clin Psychiatry 62: 42–48
Mayo-Smith MF (1997) Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. JAMA 278: 144–151
Moak DH, Anton RF, Latham PK, Voronin KE, Waid RL, Durazo-Arvizu R (2003) Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol 23: 553–562
Morgan MY (1995) The management of alcohol withdrawal using chlomethiazole. Alcohol Alcohol 30: 771–774
Moyer A, Finney JW, Swearingen CE, Vergun P (2002) Brief interventions for alcohol problems: a meta-analytic review of controlled investigations in treatment-seeking and non-treatment-seeking populations. Addiction 97: 279–292
Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, Recupero PR (1997) A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 21: 86–92
Nelson CB, Wittchen HU (1998) DSM-IV alcohol disorders in a general population sample of adolescents and young adults. Addiction 93: 1065–1077
O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B (1992) Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. Arch Gen Psychiatry 49: 881–887
Pettinati HM, Volpicelli JR, Kranzler HR, Luck G, Rukstalis MR, Cnaan A (2000) Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. Alcohol Clin Exp Res 24: 1041–1049
Poikolainen K (1999) Effectiveness of brief interventions to reduce alcohol intake in primary health care populations: a meta-analysis. Prev Med 28: 503–509
Prochaska JO, Velicer WF, DiClemente CC, Fava J (1988) Measuring processes of change: applications to the cessation of smoking. J Consult Clin Psychol 56: 520–528
Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR (1994) Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. JAMA 272: 519–523
Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME (2005) Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 62: 37–45
Scherle T, Croissant B, Heinz A, Mann K (2003) Ambulante Alkoholentgiftung. Nervenarzt 74: 219–225
Scheurich A, Muller MJ, Wetzel H et al (2000) Reliability and validity of the German version of the European Addiction Severity Index (EuropASI). J Stud Alcohol 61: 916–919
Schmidt LG, Kuhn S, Smolka M, Schmidt K, Rommelspacher H (2002) Lisuride, a dopamine D2 receptor agonist, and anticraving drug expectancy as modifiers of relapse in alcohol dependence. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 26: 209–217
Sechi G, Serra A (2007) Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol 6: 442–455

Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB (1994) Clinical efficacy of the 5-HT3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. Alcohol Clin Exp Res 18: 879–885

Soyka M (1996) Alkoholhalluzinose. Klinische Aspekte, Pathophysiologie und Therapie. Nervenarzt 67: 891–895

Soyka M, Wegner U, Moeller HJ (1997) Risperidone in treatment-refractory chronic alcohol hallucinosis. Pharmacopsychiatry 30: 135–136

Soyka M, Horak M, Morhart V, Moller HJ (2001) Modellprojekt «Qualifizierte ambulante Entgiftung". Nervenarzt 72: 565–569

Soyka M, Aichmuller C, v Bardeleben U, Beneke M, Glaser T, Hornung-Knobel S, Wegner U (2003) Flupenthixol in relapse prevention in schizophrenics with comorbid alcoholism: results from an open clinical study. Eur Addict Res 9: 65–72

Srisurapanont M, Jarusuraisin N (2002) Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev: CD001867

Srisurapanont M, Jarusuraisin N (2005) Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 25: CD001867

Streeton C, Whelan G (2001) Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. Alcohol Alcohol 36: 544–552

Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW (1992) Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. Alcohol Alcohol 27: 153–158

Swendsen JD, Merikangas KR (2000) The comorbidity of depression and substance use disorders. Clin Psychol Rev 20: 173–189

Thase ME, Salloum IM, Cornelius JD (2001) Comorbid alcoholism and depression: treatment issues. J Clin Psychiatry 62: 32–41

Ulm RR, Volpicelli JR, Volpicelli LA (1995) Opiates and alcohol self-administration in animals. J Clin Psychiatry 56: 5–14

Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP (1992) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 49: 876–880

Wetterling T, Veltrup C, Junghanns K (1997) Diagnostik und Therapie von Alkoholproblemen: Ein Leitfaden. Springer, Berlin Heidelberg New York

Wettstein M, Haussinger D (2003) Hepatische Enzephalopathie – Therapie. Dtsch Med Wochenschr 128: 2658–2660

Wiesbeck GA, Weijers HG, Chick J, Naranjo CA, Boening J (1999) Ritanserin in relapse prevention in abstinent alcoholics: results from a placebo-controlled double-blind international multicenter trial. Ritanserin in Alcoholism Work Group. Alcohol Clin Exp Res 23: 230–235

Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J (2001) Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. Alcohol Alcohol 36: 329–334

Wilk AI, Jensen NM, Havighurst TC (1997) Meta-analysis of randomized control trials addressing brief interventions in heavy alcohol drinkers. J Gen Intern Med 12: 274–283

Wiseman EJ, Henderson KL, Briggs MJ (1998) Individualized treatment for outpatients withdrawing from alcohol. J Clin Psychiatry 59: 289–293

Opiate

Norbert Scherbaum, Eugen Davids
und Markus Gastpar

39.7 Überblick

Opiatabhängigkeit ist ein vielschichtiges Problem, in dem psychologische, soziale und biologische Faktoren eng miteinander verzahnt sind (Altman et al. 1996). Neben dem kulturellen Rahmen haben die individuelle soziale Umgebung und Erfahrung (Kontext) großen Einfluss auf die Entwicklung und Ausprägung der Abhängigkeit. Tierexperimentelle Daten und Untersuchungen am Menschen weisen zwar auf eine genetische Prädisposition zur Opiatabhängigkeit hin (Herz 1995; Kreek et al. 2005), jedoch gibt es bisher beim Menschen keinen zwingenden Beweis für eine speziell zur Opiatabhängigkeit neigende Persönlichkeitsvariante (Self u. Nestler 1995; Warner et al. 1995). Der Weg in die Opiatabhängigkeit der Patienten führt häufig über Selbstbehandlungsversuche von z. B. Depressionen oder Angsterkrankungen; die Komorbiditätsrate für schwere Persönlichkeitsstörungen und posttraumatische Belastungsreaktionen ist erhöht. Die initialen Motive in der Opiatabhängigkeit betreffen häufig Akzeptanz in der Peergroup, Risikobereitschaft und Neugier. Der Gebrauch von Opiaten im Rahmen einer Suchtmittelabhängigkeit hat seit den 1970-er Jahren in Mitteleuropa deutlich zugenommen.

39.7.1 Opiate

Als **Opium** wird der getrocknete Saft aus den unreifen Fruchtkapseln des Schlafmohns *Papaver somniferum* bezeichnet, der nach Vorbehandlung geknetet und geformt werden kann (Geschwinde 2003). Opium wird in den Anbaugebieten des Schlafmohns (v. a. Türkei, Iran, Afghanistan, Myanmar, Laos und Thailand) gewonnen. Dort werden Opiumkügelchen auch heute als Rauschdroge gegessen oder in der Wasserpfeife geraucht. Beide Applikationsformen führen akut zur Sedierung, Euphorisierung, zu traumähnlichen Zuständen sowie zur Opiatabhängigkeit.

Opium enthält eine große Zahl unterschiedlicher Alkaloide, davon 10–20% **Morphin.** Die Gruppe der Phenanthrenabkömmlinge enthält die analgetischen Substanzen wie Morphin und **Kodein** und die Gruppe der Isochinolinabkömmlinge Substanzen wie **Papaverin**, ein Spasmolytikum. Morphin ist als Alkaloid schwer wasserlöslich und wird deshalb üblicherweise in Salzform als Hydrochlorid verwendet. Wichtige chemische Derivate sind Kodein oder Methylmorphin und Heroin oder Diacetylmorphin (Nestler 1997; Geschwinde 2003).

Die zentralnervösen **Hauptwirkungen** von Opiaten betreffen die Schmerzreduktion (Analgesie), Euphorisierung (frühere Anwendung von Opiumtropfen als Antidepressivum), die Dämpfung von Erregung und Angst und in höheren Dosen die Schlafinduktion (◘ Tab. 39.6). Die Dämpfung des Atemzentrums als zentralnervöse Nebenwirkung geht mit der analgetischen Wirkung parallel und limitiert deshalb die anwendbare Dosis. Die Hauptwirkungen in der Peripherie, die bei analgetischer Indikation als Nebenwirkungen in Erscheinung treten, sind Darmatonie, Reduktion der Harnblasenentleerung, Pupillenverengung (Miosis) und trockene Haut über Effekte auf die Schweißdrüsen (Herz 1995).

39.7.2 Opioidrezeptoren

Opioide binden an Rezeptoren, die den drei Hauptklassen der μ-, δ- und κ-Opioidrezeptoren zuzuordnen sind, welche sich ihrerseits wiederum in zwei oder mehr Subtypen untergliedern lassen und jeweils sieben Transmembransegmente aufweisen. Biochemisch besteht eine große Ähnlichkeit zu Somatostatinrezeptoren.

Opioidrezeptoren kommen im peripheren und im zentralen Nervensystem (Neurone und Gliazellen) vor sowie in anderen Zelltypen wie z. B. glatte Muskelzellen und Immunozyten (Kreek 2001; McCarthy et al. 2001). Charakteristisch ist ihr **Verteilungsmuster** im Säugerhirn. Außerhalb des Rückenmarks finden sich μ- und κ-Rezeptoren v. a. in limbischen Strukturen und im Hirnstamm, δ-Rezeptoren sind über das gesamte Telenzephalon verteilt. Ihre Dichte variiert speziesabhängig. Opioidrezeptoren im somatosensorischen System, im Thalamus sowie im ventralen Striatum und im limbischen System sind an der Modulation von Sinnesempfindungen (u. a. Schmerz), Beloh-

◘ **Tab. 39.6.** Opiatwirkungen und Opiatentzugssymptome

Opiatwirkung	Opiatentzug
Atemdepression	Hyperventilation
Analgesie	Hyperalgesie
Miosis	Mydriasis
Sedierung	Hypervigilanz
Schlafinduktion	Schlaflosigkeit
Euphorie	Dysphorie
Entspannung	Innere Unruhe
Anxiolyse	Angst
Antiemesis	Emesis
Hypothermie	Frösteln, Fieber, Kältezittern
Hypomotorik	Hypermotorik
Harnretention	Harndrang
Darmatonie	Bauchkrämpfe, Diarrhö
Trockene Haut, Nase und Augen	Hyperhidrose, Rhinorrhö, Niesen, Tränen

39

nungsverhalten, Lernphänomenen und epileptischen Entladungen beteiligt (De Vries u. Shippenberg 2002).

Als **endogene Liganden** binden β-Endorphine v. a. an μ- und δ-Rezeptoren, Enkephaline v. a. an δ-Rezeptoren und Dynorphine v. a. an κ-Rezeptoren. Diese endogenen Liganden werden im zentralen Nervensystem (ZNS) in der Regel in Interneuronen produziert und modulieren die Neurotransmission von Hauptneuronen. So wird z. B. die Dopaminausschüttung im mesolimbisch-dopaminergen System durch μ-Agonisten wie Morphin, Heroin oder Methadon gesteigert. Agonismus an κ-Rezeptoren wird mit Dysphorie und Angst in Verbindung gebracht (McCarthy et al. 2001).

39.8 Pharmakologie und Metabolismus

Opiate (natürliche, halbsynthetische und synthetische Opiatagonisten) und Opioide (opiatartig wirkende Substanzen inklusive endogener Substanzen) sind als stark wirksame **Analgetika** bedeutend für die Behandlung akuter und chronischer Schmerzen (Herz 1995; McCarthy et al. 2001). Neben der analgetischen Wirkung wird die **antitussive** und die **antidiarrhöische** Wirkung von Opiatagonisten therapeutisch genutzt (Übersicht: Therapeutisch verwendete Opiatagonisten).

39.8.1 Opiatalkaloide und Heroin

Morphin

Morphin ist das **Hauptalkaloid des Opiums** und wurde 1805 erstmals chemisch dargestellt. Zwei Jahrzehnte später begann die kommerzielle Vermarktung des Morphiums bei Merck/Darmstadt, ab 1946 wurde es auch synthetisch produziert. Auf dem Schwarzmarkt spielt es innerhalb der letzten Jahrzehnte nur noch eine untergeordnete Rolle. Als illegale Droge wird es oral, i.v., i.m., sublingual, intranasal, rektal und inhalativ konsumiert. Freies Morphin verlässt die Blutbahn sehr rasch und akkumuliert in parenchymatösen Organen wie Niere, Lunge, Leber und Milz. Seine Halbwertszeit beträgt 2–3 h und kann bei älteren Personen etwas verlängert sein. Es wird durch Konjugierung mit Glukuronsäure abgebaut, danach finden sich geringe Mengen von Morphin in freier Form und größere Quantitäten als Metaboliten im Urin. Spuren von Morphin lassen sich noch nach über 48 h nachweisen. Eine atemdepressorische Wirkung tritt bereits bei einer Dosierung von 2–4 mg auf. Die zentrale Atemlähmung tritt bei Erwachsenen nach 0,1 g bei parenteraler und nach 0,2 g (bei Toleranzentwicklung bis zu 1,5 g) bei peroraler Applikation auf.

Kodein

Kodein, ein **Antitussivum**, wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. In der Leber werden ca. 5–20% des resorbierten Kodeins zu Morphin demethyliert, dort findet auch die Konjugation statt. Das Abhängigkeitspotenzial von Kodein wird als gering eingestuft, denn das entstehende Morphin wird ausgeschieden und gelangt nicht in bedeutsamer Menge in das ZNS.

Heroin

Heroin (Diacetylmorphin), ein **halbsynthetisches Morphinderivat**, entsteht durch Acetylierung der beiden OH-Gruppen des Morphinmoleküls. Nach rascher Resorption

Therapeutisch als Analgetika verwendete Opiatagonisten

Morphin-HCl (für die Langzeittherapie stehen Retardzubereitungen zur Verfügung – Morphinsulfat, MST)
Einzeldosis
- i.v. 2,5 mg
- i.m./s.c. 10 mg
- oral 10–30 mg

Wirkungseintritt
- i.v. 10–20 min
- s.c./i.m./oral 20–90 min

Wirkungsdauer
- i.v./s.c./i.m. 3–5 h
- oral 4 h (Retardpräparate 8 h)

Levomethadon (analgetische Wirkung von Methadon derjenigen von Morphin vergleichbar; die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1–2 d)
Einzeldosis
- i.v. 2–3 mg
- i.m./s.c./oral 5–8 mg

Wirkungseintritt
- i.v. 2–5 min
- i.m. 15–20 min
- oral 30–60 min

Wirkungsdauer 4–10 h

Buprenorphin (Partialagonist, lange am Rezeptor wirksam)
Einzeldosis
- i.v./i.m. 0,2–0,3 mg
- sublingual 0,2–0,4 mg

Wirkungseintritt 15–20 min (i.v.)
Wirkungsdauer 6–8 h

wird es in zwei Hydrolyseschritten über 6-Monoacetylmorphin (6-MAM) in Morphin umgewandelt. Sowohl 6-MAM als auch Heroin sind ausgesprochen lipophil und passieren deshalb leicht die Blut-Hirn-Schranke, wodurch das schnelle Auftreten zentralnervöser Wirkungen und das starke Suchtpotenzial dieser Droge bedingt ist. Nach den ca. 1–2 h dauernden zentralnervösen Wirkungen (Euphorie, Entspannung, Sedierung) können sich innerhalb von 1–3 h Entzugssymptome entwickeln, die den Heroinabhängigen veranlassen, sich mehrmals täglich Heroin zu spritzen oder andere psychotrope Substanzen einzunehmen.

39.8.2 Synthetische Opiatagonisten

Die im Folgenden dargestellten Opioide (Bonnet u. Gastpar 1999) sind allesamt **selektive Agonisten am μ-Rezeptor**. Mit Ausnahme von Loperamid, das die Blut-Hirn-Schranke kaum überwindet, weisen sie ein hohes Abhängigkeitspotenzial auf.

Pethidin

Die analgetische Wirkung von Pethidin beträgt nur etwa ein Zehntel derjenigen von Morphin. Pethidin erzeugt keine Miosis aufgrund der stärker ausgeprägten anticholinergen Wirkung. Zentralnervöse Effekte zeigen sich etwa 15 min nach i.m.-Gabe, die Plasmahalbwertszeit liegt bei 2–4 h.

Fentanyl

Fentanyl entfaltet starke morphinartige Wirkungen von extrem kurzer Dauer (< 1 h, Plasmahalbwertszeit 20 min). Deswegen spielt es in der Drogenszene kaum eine Rolle. Bei der so genannten Neuroleptanalgesie, in der der Patient voll ansprechbar bleibt, wird es in Kombination mit Antipsychotika eingesetzt.

Tramadol

Tramadol, ein weit verbreitetes Analgetikum, weist eine etwa viermal schwächere Potenz auf als Morphin. Es soll kaum atemdepressiv wirken. Die Halbwertszeit beträgt 2–4 h.

Tilidin

Im Gegensatz zu Morphin entfaltet Tilidin keine antitussive Wirkung. Obwohl Tilidin, um Missbrauch zu vermeiden, in Kombination mit dem Morphinantagonisten Naloxon abgegeben wird, sind wiederholt Fälle von Abhängigkeit beschrieben worden.

Methadon

Methadon ist ein **synthetisches Opiat mit morphinähnlicher Wirkung.** Es wurde Mitte des letzten Jahrhunderts entwickelt und als starkes Schmerzmittel in Deutschland eingeführt. Seit den 1960-er Jahren wird Methadon in den USA als **Heroinsubstitut** angewendet. Methadon ist als Methadonhydrochlorid im Handel. Für die orale bzw. parenterale Gabe existieren sowohl feste als auch flüssige Zubereitungen. Methadon ist optisch aktiv, wobei die Wirksamkeit des L-Isomers (**Levomethadon**) doppelt so hoch ist wie die des Razemats (D,L-Methadon) und etwa zehnmal so hoch wie die des D-Isomers. Levomethadon wirkt etwa viermal, das Razemat etwa doppelt so stark analgetisch wie Morphin.

Methadon wird gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und lässt sich im Plasma nach etwa 30 min nachweisen; maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 4 h erreicht. Es wird zu 90% an Plasmaproteine gebunden; die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 80%. Methadon passiert schnell die Blut-Hirn-Schranke, da es lipophil ist, auch lagert es sich stark im Gewebe ein. Peak-Konzentrationen im Gehirn wurden etwa 1–2 h nach s.c.- oder i.m.-Gabe gefunden. Methadon unterliegt einer ausgeprägten Biotransformation durch die Leber, die insbesondere bei akuten Lebererkrankungen wie florider Hepatitis gestört sein kann. Die Hauptmetabolite werden biliär und renal eliminiert. Im Unterschied zu Morphin kann die renale Elimination fast vollständig durch die biliäre ersetzt werden. So ist beispielsweise keine Kumulation bei Nierenerkrankungen beschrieben.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ca. 24–48 h. Bei zu rascher Nachdosierung kumuliert die Substanz; in der Folge werden Sedierung und Euphorisierung beobachtet, die bei äquianalgetischer Dosis geringer ausgeprägt sind als bei Morphin. Selten kann eine Atemdepression noch 24 h nach Gabe einer Einzeldosis auftreten. Durch die Bindung in extravaskulärem Gewebe sinkt der Plasmaspiegel nach Beendigung der Methadongabe langsam ab. In der Regel lässt sich Methadon etwa 7–14 Tage nach der letzten Gabe nicht mehr im Urin nachweisen, es kann jedoch noch Wochen nach der letzten Einnahme im Gewebe zu finden sein.

Loperamid

Loperamid wirkt primär peripher hemmend auf die Darmmotilität bei geringer Toleranzentwicklung (4–8 mg/d). Auch nach der Einnahme höherer Dosen soll das Opioid bei Erwachsenen die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Insbesondere bei Kindern unter sechs Monaten sind allerdings extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen beschrieben.

39.8.3 Synthetische Opiatantagonisten

Opioidantagonisten hemmen an Opioidrezeptoren die Wirkung von Morphin und lösen bei nichtabstinenten Opiatabhängigen eine Entzugssymptomatik aus. Die beiden klinisch relevanten Präparate Naloxon und Naltre-

xon wirken kompetitiv an μ-Rezeptoren und in höheren Dosen auch an δ- und κ-Rezeptoren antagonistisch.

Naloxon

Naloxon wird bei lebensbedrohlicher Opiatintoxikation initial in einer Dosis von 0,2 mg (i.v.) und unter klinischer Beobachtung bei Bedarf fraktioniert weiter (bis 2 mg) verabreicht (▶ 39.10). 1 mg Naloxon i.v. blockiert in etwa die Wirkung von 25 mg Heroin i.v. Die antagonistische Wirkung hält nur etwa 15–90 min an (**cave:** Wiederauftreten von z. B. Atemdepression bei der oft wesentlich längeren Wirkdauer agonistischer Opioide).

Naltrexon

Naltrexon wird oral appliziert. Es besitzt als Antagonist etwa die zweifache Wirkstärke von Naloxon und entfaltet bei opiatabstinenten Patienten keine klinisch relevanten intrinsischen Wirkungen. Allerdings wird eine dysphorische Komponente bei Personen unter Stress und damit erhöhtem endogenem Opioidtonus diskutiert. Toleranz und Abhängigkeit wurden bisher nicht beobachtet. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 30 min bis 1 h erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit von Naltrexon beträgt ca. 4 h, die des ebenfalls opiatantagonistisch wirksamen Hauptmetaboliten 6-β-Naltrexol ca. 13 h. Klinisch bedeutend ist, dass Naltrexon erst nach 3–4 Tagen die Opioidrezeptorblockade beendet. Bei Opiatabhängigen konnten 100 mg Naltrexon p.o. die euphorisierende Wirkung von Heroin (mehrmals 25 mg i.v.) über 48 h lang unterdrücken.

39.8.4 Synthetische Partialagonisten

Buprenorphin

Unter den klinisch eingesetzten Opioiden zeichnet sich Buprenorphin durch ein einzigartiges Wirkprofil aus, denn es besitzt **neben morphinagonistischen auch morphinantagonistische**, d. h. naloxonähnliche Wirkungen. Deshalb kann es bei Opiatabhängigen eine Entzugssymptomatik auslösen. Buprenorphin ist zudem ein Antagonist am κ-Rezeptor. Ein antidepressiver Effekt könnte so erklärt werden (Scherbaum et al. 2006).

Es steht derzeit keine orale Darreichungsform zur Verfügung. Nach parenteraler Gabe werden nach 5 min und nach sublingualer Gabe nach 2 h maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 2–5 h. Sublinguale Gaben von 0,4–0,8 mg sind effektiv analgetisch. Mit einer Latenz von 2–14 Tagen nach Beendigung der Buprenorphingabe entwickelt sich ein protrahiertes Entzugssyndrom, das etwa 1–2 Wochen dauert und subjektiv als weniger schwer eingeschätzt wird. Die lange Wirkdauer von Buprenorphin erklärt sich durch seine langsame Dissoziation von den Opioidrezeptoren, was den Nachteil mit sich bringt, dass eine komplizierende Atemdepression auch durch hohe Naloxondosen kaum aufzuheben ist und in diesem Fall ein Atemanaleptikum wie Doxapram gegeben werden muss (Raisch et al. 2002; Rawson et al. 2000).

39.9 Gesamtbehandlungsplan

Der Gesamtbehandlungsplan der Opiatabhängigkeit beinhaltet
- Substitution,
- Entgiftung,
- Entwöhnung und
- Rückfallprophylaxe.

Ziel einer Entwöhnungsbehandlung ist die **dauerhafte Abstinenz.** Sie kann von einem Teil der Patienten im Anschluss an eine erfolgreiche Entgiftungsbehandlung aufrechterhalten werden. Bei einem Teil der Opiatabhängigen kann eine längerfristige Abstinenz aufgrund der Schwere oder Dauer der Störung sowie psychosozialer und medizinischer Komplikationen nicht erwartet werden. Hier kommt eine **Substitutionsbehandlung** mit den Opiatagonisten Methadon, Levomethadon oder dem kombinierten Opiatrezeptoragonisten/-antagonisten Buprenorphin in Frage (Finkbeiner u. Gastpar 1997; Mirin et al. 1995; Scherbaum et al. 1999; Schottenfeld 2004; Scherbaum 2007).

Prinzipiell stehen pharmakologische und nichtpharmakologische (psychologische, soziale) Behandlungskonzepte zur Verfügung, die angesichts der Komplexität der Abhängigkeitsproblematik nicht als konkurrierende, sondern als komplementäre Verfahren zu bewerten sind (Ball u. Ross 1991; Gastpar u. Reymann 2002; Scherbaum 2007). Zu den **nichtpharmakologischen Verfahren** zählen zahlreiche psychotherapeutische Verfahren, Therapiegemeinschaften (z. B. Daytop, Synanon), Sozialarbeit, Selbsthilfegruppen, aber auch Justizstrafen. Das übergeordnete Ziel ist die **medizinische, berufliche und soziale Rehabilitation** unter Abstinenz. Da die Heroinabhängigkeit im Lauf der Zeit in der Regel zur psychosozialen Dekompensation führt, erfolgt der Erstkontakt häufig in der sozialarbeiterischen Krisenintervention. Von hier wird oft die Abstinenztherapie eingeleitet mit stationärer Entgiftung, anschließender psychotherapeutischer, stationärer Entwöhnungstherapie (Langzeittherapie) und Nachsorge (z. B. Selbsthilfegruppen). Hilfreich für das Assessment und die Behandlungsplanung sind die Diagnostik- und Dokumentationsinstrumente ASI (*Addicton Severity Index*) und PREDI (Prozess- und ressourcenorientierte psychosoziale Diagnostik), mit denen die in der Suchtbehandlung relevanten Bereiche erhoben und hinsichtlich des Hilfebedarfs bewertet werden können (Scheurich et al. 2000).

Im Jahr 2002 hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen einstimmig die **Neufassung der BUB-Richtlinien** (Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden bei der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger) beschlossen. Diese Richtlinien regeln die Substitutionsbehandlung als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung seit dem 01.01.2003 (◘ Box).

Box

Nach der Neufassung der BUB-Richtlinien gilt künftig: Eine substitutionsgestützte Behandlung ist auch bei manifester Opiatabhängigkeit ohne weitere Begleiterkrankung möglich, darf auch bei einer Abhängigkeit von weniger als zwei Jahren unter bestimmten Bedingungen eingeleitet werden und bedarf keiner Genehmigung mehr, sondern nur noch einer Anzeige.

Nach der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) besteht eine **Indikation für die Verschreibung eines Substitutionsmittels** für

- die Behandlung der Opiatabhängigkeit mit dem Ziel der schrittweisen Wiederherstellung der Betäubungsmittelabstinenz einschließlich der Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustands,
- die Unterstützung der Behandlung einer neben der Opiatabhängigkeit bestehenden schweren Erkrankung oder
- die Verringerung der Risiken einer Opiatabhängigkeit während einer Schwangerschaft und nach der Geburt.

Weitere rechtliche Grundlagen und Richtlinien der Substitution werden in ▸ 39.12 besprochen.

39.10 Opiatintoxikation

Bei i.v.-Zufuhr von Heroin kommt es schon nach 10–20 s zu Symptomen des Drogenrausches, dem sog. Kick. Eine echte Intoxikation entwickelt sich bei hohen Dosen typischerweise 2–5 min nach i.v.-Zufuhr. Vital bedrohliche Intoxikationen sind in erster Linie auf den wechselnden Reinheitsgrad der zugeführten Drogen, eine verminderte oder fehlende Toleranz, v. a. bei Erstkonsumenten oder nach Heroinpause (Abstinenz), zurückzuführen sowie bei Mischintoxikationen zu erwarten (Gastpar u. Reymann 2002; O'Brien 2001).

39.10.1 Akute Opiatintoxikation

Symptome

Typischerweise dauert die heroininduzierte Euphorie 10–30 min, worauf ein etwa 2- bis 6-stündiger psychischer Zustand mit Antriebsminderung, Lethargie, Somnolenz und affektiven Auffälligkeiten folgt. Die wichtigsten Komplikationen und toxischen Reaktionen sind Schock, Koma und Atemlähmung (◘ Übersicht: Symptome einer akuten Opiatüberdosierung).

Symptome einer akuten Opiatüberdosierung

- Koma
- Miosis
- Langsame Atmung (reduziert bis auf 2–4 Atemzüge pro Minute, u. U. unregelmäßig)
- Verminderte Sauerstoffsättigung (Zyanose)
- Kalte, trockene Haut, niedrige Körpertemperatur
- Tonusverlust der Skelettmuskulatur
- Areflexie
- Eventuell Pyramidenbahnzeichen

Patienten mit kardiopulmonaler Vorschädigung, Atemwegserkrankungen oder anderen **internistischen Vorschädigungen** sind bevorzugt betroffen. Außerdem kann es zu kalten Extremitäten, Hyporeflexie, Zyanose und Lungenödemen kommen. Weniger durch die Opiate selbst als durch die zahllosen Fremdbeimengungen bedingt können eine **Vielzahl neurologischer Störungen** hinzutreten: Ataxie, Neuritiden, Myopathien bis hin zu Rhabdomyolysen, Parkinson-Symptome und toxische Amblyopien, aber auch mykotische Aneurysmen und Tetanus. Epileptische Anfälle sind sehr selten. Auch Myelopathien und Hirnblutungen können auftreten.

Therapie

Die Opiatüberdosierung stellt einen intensivmedizinischen Notfall dar. **Naloxon** ist ein reiner Opiatantagonist mit starker Affinität zum μ-Rezeptor. Er ist schnell wirkend mit nur kurzer Wirkdauer (15–90 min). Bei Überdosierung von Opioiden injiziert, blockiert 1 mg Naloxon i.v. in etwa 25 mg Heroin. Wegen der kurzen Wirkdauer besteht aber die Gefahr von erneutem Stillstand der Atmung oder, bei neuerlichem Konsum, von tödlicher Überdosierung. Daher ist eine mehrstündige Überwachung des Patienten erforderlich. Durch Naloxon werden Opioide von Rezeptoren im ZNS verdrängt, ohne dass dadurch pharmakodynamische (agonistische) Wirkungen auftreten. Allerdings ist das Auslösen akuter Entzugssymptome nach vorangegangenem chronischem Opiatkonsum möglich. Sollte ein intravenöser Zugang so schnell nicht möglich sein, kann Naloxon auch i.m. oder s.c. verabreicht werden. Bei vital bedrohlicher Atemdepression ist eine Intubation umgehend durchzuführen.

Die übrige Therapie richtet sich nach den **Notfallmaßnahmen:**
- ABC-Regeln beachten,
- i.v.-Zugang legen,
- Zufuhr von Glucose,
- stationäre Aufnahme (Behandlung und Überwachung auf Intensivstation).

39.10.2 Chronische Opiatintoxikation

Die chronische Opiatintoxikation äußert sich im Wesentlichen auf der psychischen und Verhaltensebene; gleichzeitig weisen insbesondere i.v.-Konsumenten von Heroin auch eine Fülle körperlicher Begleiterkrankungen auf.

Psychische Folgen

Auf der psychischen Ebene ist die chronische Opiatintoxikation gekennzeichnet durch
- zunehmende Lethargie und Apathie,
- Antriebsschwäche,
- häufig auch dysphorische Verstimmungen.

Allgemein kommt es bei vielen Patienten zu einer zunehmenden Zerrüttung des Persönlichkeitsgefüges und auch zu einer **Deprivation.** Der Wunsch nach schneller Befriedigung und Entspannung wird zum dominierenden Faktor, familiäre oder berufliche Verpflichtungen treten in den Hintergrund. Bei fortgeschrittenem Konsum kommt es häufig zu einer weit gehenden **Verwahrlosung**, die sich auch im somatischen Bereich und in der Körperpflege äußern kann.

Physische Folgen

Typische körperliche Folgestörungen, gerade bei »i.v.-Usern« von Heroin sind
- ein schlechter Allgemeinzustand,
- multiple Infektionen, v. a. Hepatitis B und C und HIV-Infektion,
- aber auch multiple Abszesse, insbesondere im Spritzenbereich.

Häufig liegt ein katastrophaler Zahnstatus vor, der sowohl durch die mangelnde Pflege der Zähne als auch die relative Schmerzunempfindlichkeit (chronische Opioidintoxikation!) bedingt ist. Generell gilt, dass die körperlichen Folgeschäden weniger durch die Toxizität der Opioide als durch Begleiterkrankungen infolge des intravenösen Konsums bedingt sind, v. a. Infektionen.

Andere häufige **Organfolgeschäden** sind
- Tetanus,
- Vaskulitiden,
- Sepsis,
- bakterielle Endokarditiden und
- Embolien.

Trotz der Notwendigkeit, die somatischen Begleiterkrankungen zu behandeln, steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

39.11 Opiatentzugssyndrom

Nach Richtlinien der WHO liegt ein Entzugssyndrom nach Absetzen eines Opioids vor, wenn **drei** der vorliegenden **zwölf** Symptome (◘ Übersicht) positiv vorhanden sind.

Symptome nach Absetzen eines Opioids nach WHO
1. Verlangen nach einem Opiat
2. Rhinorrhö oder Niesen
3. Tränenfluss
4. Muskelschmerzen oder -krämpfe
5. Abdominelle Spasmen
6. Übelkeit und Erbrechen
7. Diarrhö
8. Pupillenerweiterung
9. Piloarrektion oder wiederholte Schauer
10. Tachykardie oder Hypertonie
11. Gähnen
12. Unruhiger Schlaf

Aufgrund der unterschiedlichen Plasmahalbwertszeit liegt der Beginn dieser Symptomatik bei Heroin nach ca. 8 h, bei Methadon nach ca. 24 h nach dem letzten Konsum. Zur Quantifizierung der Intensität des Entzugssyndroms oder zur Information eines noch wenig erfahrenen Arztes ist die Anwendung einer validierten Skala wie der SOWS (*Short Opiate Withdrawal Scale*) in deutscher Übersetzung sinnvoll (Gossop 1990). Wird nach chronischer Herionapplikation kein exogenes Opiat mehr zugeführt, erreichen die Entzugssymptome nach etwa 48 h ihr Maximum. Die Symptome klingen innerhalb von 5–7 Tagen ab.

Ängstlichkeit und depressive Verstimmung, Drogenhunger, Erregbarkeit, Gereiztheit, Schmerzen und allgemeine Dysphorie sind auch typische Symptome des **Abstinenzsyndroms** (*protracted abstinence syndrome*), die sich an das akute Entzugsstadium anschließen können (O'Brien 2001). Da es nach der Entgiftung zu einem Toleranzverlust gegenüber Opioiden kommt, sind die Patienten darüber aufzuklären, dass ein erneuter Heroinrückfall mit zuvor gewohnten Dosen fatale Folgen haben kann.

In der medikamentösen Opiatentgiftung (Gouzoulis-Mayfrank u. Scherbaum 2006) werden i. d. R. zwei Vorgehensweisen voneinander unterschieden: nichtopiatgestützte und opiatgestützte Entgiftung.

39.11.1 Nichtopiatgestützte Entgiftung

Clonidin

Clonidin ist ein Agonist an Autorezeptoren (α_2-Adrenozeptoren) an präsynaptischen Strukturen des **Locus coeruleus.** Die Wirkung beruht auf der Drosselung der Rebound-Hyperaktivität des zentralen noradrenergen Transmittersystems im Opiatentzug. Die Bedeutung anderer pharmakologischer Eigenschaften von Clonidin für den Opiatentzug – z. B. hohe Affinität zum Imidazolin-1-Rezeptor, Modulation des zellulären Na^+-H^+-Säureextrusionssystems, Nachweis eines endogenen Verwandten – ist noch unklar (Gerra et al. 1995).

Clonidin mildert v. a. **körperliche Entzugssymptome,** die zumeist bei einer oralen Dosis von 5–20 μg/kg auf ein erträgliches Maß reduziert werden können. Arthralgien und Myalgien werden kaum, Dysphorie und Craving nicht beeinflusst. Hypotonie, Mattigkeit und Sedierung sind Nebenwirkungen bei höheren Dosen. Kontraindikationen sind Erkrankungen des Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades, bekannte Allergie, ausgeprägte Hypotonie oder Bradykardie sowie schwere Stoffwechsel- und Nierenleiden. Bei Clonidinintoxikationen werden α_2-Antagonisten (z. B. Tolazolin) eingesetzt; bei Bradykardien kann Atropin verordnet werden. Wegen der Gefahr einer überschießenden Sympathikusreaktion sollte ein abruptes Absetzen von Clonidin vermieden werden. Die clonidingestützte Entgiftung von Heroin dauert i. d. R. 4–6 Tage, die von Methadon 10–14 Tage (Gowing et al. 2002; Collins u. Kleber 2004).

Trizyklische Antidepressiva

Zwar liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor, die eine Wirksamkeit im Opiatentzug belegen, doch werden trizyklische Antidepressiva (v. a. Doxepin und Trimipramin) häufig bei **psychischen Entzugssymptomen** mit dominierender Angst, innerer Unruhe und Schlafstörungen eingesetzt. Craving und physische Entzugssymptome werden nicht gelindert.

Effektive Tagesdosen liegen zwischen 100 mg und 300 mg (in Einzelfällen auch 400 mg); begonnen wird i. d. R. mit 50–100 mg/d. Ambulant sollte eine Höchstdosis von 200 mg nicht überschritten werden. Überleitungsstörungen (Schenkelblöcke und AV-Block II. und III. Grades), Prostatahypertrophie sowie Intoxikationen stellen **Kontraindikationen** dar. Typische **Nebenwirkungen** sind v. a. anticholinerger Art (z. B. Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation sowie selten Delir) (Gastpar u. Reymann 2002; Reymann u. Gastpar 2006).

Box

In Deutschland hat der Einsatz von Doxepin im Akutentzug bei Opiatabhängigkeit in den 1980-er und 1990-er Jahren größere Verbreitung gefunden (Täschner 1986). Es existieren jedoch nur sehr wenige experimentelle Befunde oder kontrollierte Studien zur Anwendung von Doxepin in dieser Indikation. Deshalb sollte überdacht werden, ob dieses Behandlungsverfahren, das im globalen Vergleich für Deutschland einzigartig ist, weiter in der Form praktiziert werden kann.

Benzodiazepine

Über den Einsatz von Benzodiazepinen im Akutentzug wird von vielen Patienten berichtet. Gezielte Studien dazu wurden aber bisher nicht durchgeführt, hingegen fand in einzelnen, mehrarmigen Vergleichsstudien in einem Arm ein Benzodiazepin Verwendung, so **Oxazepam** in der Studie von Kenzie et al. (1985). Eine besonders vorteilhafte Wirkung von Benzodiazepinen im Opiatentzug ist nicht belegt.

Akupunktur

Akupunktur wird z. T. als Alternative zu medikamentengestützten Verfahren diskutiert, jedoch gab es bisher keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis (McLellan 1993a; Otto 2003). Diese Tatsache steht im Gegensatz zur allgemeinen Praxis, in der die Methode als Erfolg versprechende Möglichkeit von Patienten gewünscht und von Therapeuten angewendet wird.

Narkoseentzug (Synonyme: Turboentzug, Ultrakurzentgiftung)

Ein durch hoch dosierte Gabe von **Opiatantagonisten** (Naloxon oder Naltrexon) ausgelöster Opiatentzug wird in seiner intensivsten Phase vom Abhängigen nicht erlebt, da dieser sich **während der akuten Antagonisierung in Narkose** befindet. Bei diesem Verfahren, das in der klinischen Durchführung recht aufwändig ist, soll die Entzugsdauer auf höchstens wenige Tage verkürzt und die Entzugsintensität gelindert werden. Zurzeit ist der Narkoseentzug noch nicht hinreichend evaluiert. Die Anzahl der vollendeten Entzüge liegt mit 90–100% deutlich höher als bei anderen Entgiftungsstrategien. Diesem Vorteil stehen allerdings die in Einzelfällen auftretenden schweren Narkosezwischenfälle und die teilweise deutlichen Entzugssymptome nach Abschluss des Verfahrens entgegen (O'Connor u. Kosten 1998; Scherbaum et al. 1999; Scherbaum u. Kienbaum 2003).

39.11.2 Opiatgestützte Entgiftung

Jedes Opiat mit agonistischer Wirkung an zentralen μ-Rezeptoren eignet sich prinzipiell für die opiatgestützte Entgiftung. Äquivalenzdosen hinsichtlich der Wirksamkeit im Opiatentzug existieren zurzeit nicht. In grober Annäherung können die Äquivalenzdosen bezüglich der analgetischen Wirkung herangezogen werden. Berücksichtigt werden muss hierbei allerdings, dass die Patienten häufig übertriebene Dosisangaben machen und dass sich diese Dosisangaben in der Regel auf »unreines« Heroin beziehen. Da Opiate mit kurzer Wirkdauer wegen alternierender On-off-Effekte ungünstig sind, empfehlen sich Opiate mit längerer Wirkdauer (v. a. Methadon). Das Prinzip dieser Form der Entgiftung beruht auf der kurzfristigen Umstellung von Opiaten mit kurzer Wirkdauer (in der Regel Heroin) auf Methadon oder Buprenorphin (Gastpar u. Reymann 2002; *National Consensus Development Panel* 1998; Reymann u. Gastpar 2006).

Methadongestützte Entgiftung

Nach dem Auftreten erster Entzugssymptome nach Ende der Heroineinnahme sollte dem Patienten innerhalb der nachfolgenden 48 h genug Methadon gegeben werden, um Craving und Entzugsbeschwerden weitgehend zu lindern. Begonnen wird z. B. mit einer Dosis von 10–20 mg Methadonrazemat. Bei symptomorientierter wiederholter Gabe ist eine Gesamtdosis von > 40 mg in den ersten 24 h der Behandlung selten notwendig und potenziell gefährlich (Intoxikation). Die Gesamttagesdosis nach 48 h dient als Richtwert für die einmalige Morgendosis des dritten Tages. Ab dem 4. Tag wird die Richtdosis täglich um 10 mg reduziert, bis eine Tagesdosis von 20 mg erreicht ist. Anschließend ist häufig eine langsamere Abdosierung angeraten (z. B. täglich 5 mg). Bei sich entwickelnden Entzugsbeschwerden kann das Ausschleichen im niedrigen Dosisbereich auch noch langsamer erfolgen. Mit einem **protrahierten Entzugssyndrom** nach der letzten Methadongabe ist zu rechnen.

Andere Präparate

Buprenorphin ist ebenfalls im Rahmen einer Detoxifikationsbehandlung einsetzbar. Hierbei sind allmähliche Dosisreduktionen nach Möglichkeit vorzuziehen. Die Einstellung in den ersten Tagen ist äquivalent der Praxis mit Methadon vorzunehmen. Der Vorteil der Substanz besteht in der relativ breiten Sicherheitsspanne im Vergleich zu reinen μ-Opiatrezeptoragonisten (Raisch et al. 2002).

Bei dominierenden körperlichen Entzugsbeschwerden kann **zusätzlich Clonidin** eingesetzt werden. Bei dominierenden psychischen Entzugssymptomen und/oder Schlafstörungen empfiehlt sich **Trimipramin.** Sollten Myalgien im Vordergrund stehen, kann **Baclofen** versucht werden. Quälende Knochenschmerzen können mit **Diclofenac** behandelt werden.

Die opiatgestützte Entgiftung wird von den Patienten subjektiv als die angenehmste empfunden, nachteilig ist aber wegen des protrahierten Entzugs ein verlängerter stationärer Aufenthalt (ca. 2–4 Wochen) bzw. die verlängerte tagesklinische oder ambulante Behandlungsdauer.

39.12 Entwöhnung, Rückfallprophylaxe

Die Entwöhnungsbehandlung der Opiatabhängigkeit erfolgt in der Regel stationär in speziellen Einrichtungen über 6–24 Monate. Hierbei wird häufig ein **Konzept der therapeutischen Gemeinschaft** mit definierten sozialen Grundregeln (Ersatzfamilie, Nachreifung) mit verschiedenen psychoedukativen, verhaltenstherapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen durchgeführt (z. B. Arbeitstherapie, berufliche und soziale Reintegration). Problematisch ist die oft unzureichende Abstinenzwilligkeit und Motivation zur Entwöhnungsbehandlung. In mittelfristig angelegten Verlaufsuntersuchungen werden Abstinenzraten von 30–40% nach Entwöhnungsbehandlung angegeben.

Das **Konzept der Substitutionsbehandlung** beruhte auch auf der Enttäuschung über die Resultate psychotherapeutischer Behandlungsverfahren und strafrechtlicher Maßnahmen bei Opiatabhängigkeit. Durch die Verordnung eines Opiats sollen Entzugssyndrom, Craving und süchtiges Verhalten verhindert werden, um dem Opiatabhängigen die Möglichkeit der medizinischen, beruflichen und sozialen Rehabilitation zu ermöglichen. Entwöhnung und Abstinenz wird in der Substitutionstherapie nicht als Voraussetzung, sondern als Konsequenz betrachtet (Bühringer et al. 1995; Gastpar u. Reymann 2002; McLellan et al. 1993b).

39.12.1 Substitutionstherapie

Die Substitutionstherapie (Schottenfeld 2004; Scherbaum 2007) wurde von dem Pharmakologen Vincent Dole und der Psychiaterin Mary Nyswander entwickelt, die 1963 am New Yorker Rockefeller Hospital begannen, Drogenabhängige mit **Methadon** zu behandeln (Dole u. Nyswander 1965). In Europa startete das erste Methadonprogramm 1966 in Schweden (Uppsala), welches eng an das Dole-Nyswander-Modell angelehnt war. Auch in der Schweiz ist die Substitutionsbehandlung mit Methadon seit Jahrzehnten fester Bestandteil des Therapieangebots für Opiatabhängige. Im Gegensatz zu diesen internationalen Erfahrungen ist die Methadonsubstitution in Deutschland eine relativ junge Therapieform zur Behandlung von He-

roinabhängigen. Erst zu Beginn der 1990-er Jahre setzte sie sich über spezielle Erprobungsvorhaben in einzelnen Bundesländern durch (Joseph et al. 2000).

Behandlungsrichtlinien

Die Behandlungsrichtlinien, nach denen jede Substitutionstherapie erfolgen muss, sind durch die Bundesärztekammer und im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung durch die BUB-Richtlinien vorgegeben. Grundlage jeder Behandlung mit Opioiden sind außerdem Betäubungsmittelgesetz (BtmG) und Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtmVV), die den rechtlichen Rahmen setzen. Der Patient muss über die aufgrund dieser Vorgaben notwendigen Schritte innerhalb der Behandlung unterrichtet werden. So ist beispielsweise die Take-home-Verordnung frühestens nach einem halben Jahr täglicher Einnahme in der Praxis möglich.

Das **Betäubungsmittelgesetz** regelt die Kontrolle über die Herstellung von Betäubungsmitteln (Btm), den Verkehr mit Btm, den Einsatz von Btm zu therapeutischen Zwecken sowie die Strafverfolgung bei Btm-Delikten. Relevant für die Substitutionsbehandlung von Drogenabhängigen sind insbesondere

- die Regelungen des §1 BtmG über die Einstufung von Betäubungsmitteln als nicht verkehrsfähige Btm, verkehrsfähige Btm, sowie als verschreibungsfähige Btm,
- die Bestimmungen des §13 BtmG über die Verschreibung zu therapeutischen Zwecken, die Abgabe auf Verschreibung bzw. Überlassung zum unmittelbaren Verbrauch in Verbindung mit der BtmVV sowie
- die Regelungen zum Komplex »Therapie statt Strafe« (§§ 35ff).

Seit dem 01.07.2002 ist laut den Richtlinien der Bundesärztekammer der Nachweis der Fachkunde in der Suchtbehandlung Grundlage für die Substitutionstherapie; d. h. Ärzte dürfen nur dann mehr als drei Patienten behandeln, wenn sie über eine Anerkennung der Fachkunde oder eine äquivalente Weiterbildung verfügen. Diese suchttherapeutische Qualifikation ist von den jeweiligen Landesärztekammern festzulegen und wird i. d. R. durch die Fachkunde »Suchtmedizinische Grundversorgung« erfüllt.

Methadon

Voraussetzung für die **Indikation** zur Substitution ist in der Regel eine mindestens zwei Jahre andauernde Heroinabhängigkeit. Bei kürzerer Abhängigkeitsdauer müssen Alternativen geprüft werden (ambulante oder stationäre Abstinenztherapie, Naltrexonbehandlung). Die Patienten sollten mindestens 18 Jahre alt sein. Auch ist zu klären, ob alternative Maßnahmen zur Abstinenz führen können, denn in Deutschland hat die Substitution nachrangigen Charakter gegenüber einer Abstinenzbehandlung. Bei Obdachlosigkeit und mangelnder Bereitschaft zur psychosozialen Betreuung sollte die Indikation zur Substitution nicht gestellt werden. Die tägliche Vergabe erfordert Wohnsitznähe (Bühringer et al. 1995).

In der Praxis wird eine **orale Tagesdosis** angestrebt, die hoch genug ist, um Opiat-Craving und Entzugssymptome zu verhindern (Finkbeiner u. Gastpar 1997; Scherbaum 2007). Kokain-Craving wird nicht beeinflusst. Diese Tagesdosis variiert individuell und richtet sich v. a. nach der Dauer und dem Ausmaß des vorherigen Heroinkonsums. Sie liegt in der Regel zwischen 40 mg und 120 mg Methadonrazemat (D,LMethadon); z. T. sind auch höhere Tagesdosen notwendig (*fast metabolizer*). Bewährt hat sich zu Beginn der Substitution beim Auftreten erster Entzugssymptome eine Gabe von 10–20 mg Methadonrazemat (5–10 mg Levomethadon). Bei Entzugsbeschwerden können im Tagesverlauf nachmittags erneut 10–20 mg Methadonrazemat gegeben werden. An den folgenden Tagen kann die Dosis nach Bedarf vorsichtig erhöht werden (**cave:** Kumulationsgefahr) (Reymann u. Gastpar 2006). In bestimmten Fällen (z. B. mangelnde Unterdrückung von Entzugsbeschwerden trotz Tagesdosis von 120 mg Methadonrazemat) empfiehlt sich die Bestimmung des Plasmaspiegels. Wenn keine anderen Drogen zusätzlich eingenommen wurden, sind im Steady State keine kognitiven Alterationen zu erwarten.

Box

Das **Rationale für die Substitutionsbehandlung** ergibt sich aus folgenden Überlegungen:
Es erfolgt die Umstellung von einem kurz wirkenden auf ein lang wirkendes Opiat. Methadon blockiert Entzugssymptome für 24–36 h mit der Folge eines stabileren physiologischen Zustands des Patienten. Dieser kann sich somit konstruktiven, auf die berufliche und soziale Rehabilitation orientierten Tätigkeiten widmen, da die Tages- und Denkstruktur nicht mehr auf die Beschaffung von Heroin ausgerichtet ist. Folgeerscheinungen, die mit der Heroininjektion verbunden sind (z. B. HIV-Infektion, Hepatitis, Sepsis, Endokarditis, Abszesse), werden eingedämmt und können ggf. einer stabileren ärztlichen Versorgung zugeführt werden (Ball u. Ross 1991; Scherbaum 2007).
Sollte sich der Patient unter Substition Heroin applizieren, so werden die belohnenden, angenehmen Wirkungen des Heroins wegen der Kreuztoleranz nicht mehr im Vordergrund stehen. Das süchtige Verhalten kann verlernt werden, und der Heroingebrauch nimmt ab. Bei Suchtkranken besteht eine hohe Komorbidität psychiatrischer Erkrankungen, die sich im Laufe der Behandlung demaskieren. Persönlichkeitsstörungen können somit besser psychotherapeutisch erreicht werden; Depressionen, Angsterkrankungen und Schizophrenien profitieren von einer besser kontrollierbaren Medikation im Rahmen der Substitutionsbehandlung (Bender et al. 1995).

Während der Methadonsubstitution tritt nicht selten eine Hyperhidrose auf, die sich z. T. durch Baldrianpräparate, β-Blocker, Clonidin oder auch das Anticholinergikum Bornaprin-HCl günstig beeinflussen lässt.

Levo-1-α-acetylmethadol

Problematisch bei der Methadonsubstitution ist der hohe Aufwand an täglichen Kontrollmaßnahmen, die nötig sind, um den Abfluss des Opioids in illegale Drogengeschäfte zu verhindern. Bei täglicher Vergabe unter Aufsicht wird andererseits oft gravierend in die Tagesstruktur des Patienten eingegriffen. Levo-1-α-acetylmethadol (LAAM) ist ein Agonist am μ-Rezeptor mit lang wirksamen Metaboliten, die ein Entzugssyndrom etwa drei Tage lang verhindern können. Eine **Erhaltungstherapie** mit LAAM könnte zur Verringerung der strukturellen Probleme der Substitutionsbehandlung beitragen: der Patient müsste nur noch alle drei Tage zur Substanzeinnahme in die Klinik kommen, Mitgabedosen würden entfallen (Johnson et al. 2000). Wegen aufgetretener Herzrhythmusstörungen hat die europäische Arzneimittelbehörde EMEA von einer Verordnung vorerst abgeraten. LAAM ist inzwischen in Deutschland nicht mehr zugelassen (Havemann-Reinecke et al. 2006).

Buprenorphin

Die Therapie mit einem Opioid, das **sowohl agonistische als auch antagonistische Wirkungen** am μ-Rezeptor besitzt, würde theoretisch stabilisierende Elemente einer Methadonsubstitution mit abstinenzerhaltenden Elementen der Naltrexongabe kombinieren. Buprenorphin mildert Entzugssymptome und stabilisiert Opiatabhängige aufgrund der langen Wirkdauer. Die Dosisangaben bewegen sich hier meistens um 2–8 mg/d sublingual, z. T. auch bis 16 mg/d (Ling et al. 1998), bis hin zu 12–24 mg/d (Havemann-Reinecke et al. 2006). Die antagonistischen Eigenschaften sorgen dafür, dass berauschende »angenehme« Wirkungen durch einen Heroinrückfall weitgehend ausbleiben. Zusätzlich zur Kreuztoleranz eines Agonisten soll die antagonistische Wirkung am μ-Rezeptor den Heroinrausch also noch effektiver hemmen (Johnson u. McCagh 2000; Kosten et al. 1991; Ling et al. 1998).

Bei Buprenorphin besteht die Gefahr der missbräuchlichen Anwendung, da es nasal und i.v. applizierbar ist. Durch ein Kombinationspräparat von Buprenorphin und Naloxon, das seit neuestem auch in Deutschland auf dem Markt ist, soll dieser Gefahr begegnet werden. Der μ-Rezeptorantagonist Naloxon ist hierbei nur bei nasaler oder i.v.-Applikation wirksam, beeinträchtigt jedoch nicht die Buprenorphinwirkung bei ordnungsgemäßer sublingualer Einnahme (Alho et al. 2007).

Kodeinhaltige Präparate

Die Substitutionsbehandlung mit Dihydrokodein oder Kodein kann nicht empfohlen werden. Die Pharmakokinetik kodeinhaltiger Präparate (geringe Bioverfügbarkeit, Plasmahalbwertszeit maximal 5 h, 5–20% aktive Metabolite) erfordert mehrmalige tägliche Einnahmen zur Erreichung kontinuierlicher Plasmaspiegel. Dies kann bei der krankheitsbedingt schlechten Compliance von Heroinabhängigen nicht ohne eine straff strukturierte Umgebung gewährleistet werden und würde den Rahmen von Arztpraxen sprengen. Während die Wirksamkeit von Methadon und Buprenorphin als Substitut in zahlreichen Studien belegt wurde, liegen in einem vergleichbaren Ausmaß ähnliche klinische Prüfungen für kodeinhaltige Präparate nicht vor.

39.12.2 Abstinenzstützung mit Naltrexon

Naltrexon wirkt als kompetitiver Antagonist v. a. am μ-Rezeptor und blockiert morphinartige Wirkungen für mehr als 72 h. Es werden kaum Nebenwirkungen beobachtet (gastrointestinale Beschwerden, Appetitminderung und Allergien), jedoch sollten regelmäßig die Transaminasen kontrolliert werden, da entsprechende Anstiege bekannt sind. Ein leichter Transaminasenanstieg normalisiert sich meistens im Verlauf der Behandlung. **Kontraindikationen** bestehen für akute Hepatitis, Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit (Kirchmayer et al. 2002).

Naltrexon wird zur Rückfallprophylaxe von gut motivierten und sozial integrierten Patienten empfohlen sowie als stabilisierende Maßnahme einer ambulanten Psychotherapie, besonders bei **Frühfällen von Opiatabhängigkeit.** Da die Naltrexoneinnahme naturgemäß zu Entzugsbeschwerden und konsekutiven Therapieabbrüchen führt, sollte sie erstmals frühestens 7–10 Tage nach der letzten Einnahme eines morphinartigen Opioids erfolgen (Voraussetzungen: opiatfreies Drogenurin-Screening, weitgehende Remission von Entzugsbeschwerden). Vor der ersten Naltrexongabe kann ein Provokationstest mit 0,2–0,8 mg Naloxon s.c. oder i.v. durchgeführt werden. Werden dadurch keine Entzugsbeschwerden ausgelöst, kann mit der oralen Naltrexongabe begonnen werden. Initial erhält der Patient 25 mg Naltrexon. Bei ausbleibenden Entzugserscheinungen innerhalb der folgenden Stunde können dem Patienten weitere 25 mg gegeben werden, sodass eine Tagesdosis von 50 mg erreicht wird. Wegen der langen Wirkungsdauer kann die tägliche Gabe von Naltrexon im weiteren Verlauf zugunsten einer selteneren Gabe umgestellt werden, z. B. hat sich folgendes **Therapieschema** bewährt:
- montags 100 mg,
- mittwochs 100 mg,
- freitags 150 mg

Ein therapeutischer Effekt erfordert eine Mindestbehandlungszeit von 30 Tagen. Einige entsprechend motivierte

Patienten haben Naltrexon über 5–10 Jahre mit gutem Erfolg eingenommen. Die Mortalität von Heroinabhängigen wird insgesamt unter der kontrollierten abstinenzerhaltenden Therapie gesenkt. Ist der Patient einmal auf Naltrexon eingestellt, entfalten morphinartige Opiate wie z. B. Heroin kaum eine Wirkung, und »angenehme« Opiatwirkungen können verlernt werden. Eine erneute Heroinintoxikation nach Abbruch der Naltrexonbehandlung stellt ein besonderes Risiko dar, da es – wie in jeder Abstinenzbehandlung – zu einem Toleranzverlust gegenüber Opioiden kommt.

Literatur

Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A (2007) Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. Drug Alcohol Depend 88: 75–78

Altman J, Everitt BJ, Glautier S et al (1996) The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. Psychopharmacology 125: 285–345

Ball JC, Ross A (1991) The effectiveness of methadone maintenance treatment. Springer, Berlin Heidleberg New York

Bender S et al (1995) Psychiatrische Komorbidität bei Opiatabhängigen in Substitutionsbehandlung. In: Mann K, Buchkremer G (Hrsg) Suchtforschung und Suchttherapie in Deutschland. Sucht, Sonderband: 113–135

Bonnet U, Gastpar M (1999) Opioide. In: Gastpar M, Mann K, Rommelspacher H (Hrsg) Lehrbuch der Suchterkrankungen, 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 237–262

Bühringer G, Gastpar M, Heinz W et al (1995) Methadon-Standards. Vorschläge zur Qualitätssicherung bei der Methadon-Substitution im Rahmen der Behandlung von Drogenabhängigen. Enke, Stuttgart

Collins ED, Kleber HD (2004) Opioids – detoxification. In: Galanter M, Kleber HD (eds) Textbook of substance abuse treatment, 3rd edn. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, pp 265–290

Finkbeiner T, Gastpar M (1997) Der aktuelle Stand in der Substitutionsbehandlung Drogenabhängiger. Nervenheilkunde 16: 215–221

De Vries TJ, Shippenberg TS (2002) Neural systems underlying opiate addiction. J Neurosci 22: 3321–3325

Dole VP, Nyswander ME (1965) A medical treatment for diacetyl-morphine (heroin) addiction. JAMA 193: 646–650

Gastpar M, Reymann G (2002) Die Akutbehandlung opioidabhängiger Patienten im Jahre 2001. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 96: 301–306

Gerra G, Marcato A, Caacavari R et al (1995) Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. J Subst Abuse Treat 12: 35–41

Geschwinde T (2003) Rauschdrogen – Marktformen und Wirkungsweisen, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Gossop M (1990) The development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). Addict Behav 15: 487–490

Gouzoulis-Mayfrank E, Scherbaum N (2006) Drogenabhängigkeit (ICD-10 F1) In: Voderholzer U, Hohagen F (Hrsg) Therapie psychischer Störungen – State of the Art. Urban & Fischer, München, S 39–54

Gowing LR, Farrell M, Ali RL, White JM (2002) Alpha_2-adrenergic agonists in opioid withdrawal. Addiction 97: 49–58

Havemann-Reinecke U, Küfner H, Schneider U, Günthner A, Schalast N, Vollmer HC (2006) Opioidbezogene Störungen – Postakutbehandlung. In: Schmidt LG, Gastpar M, Falkai P, Gaebel W (Hrsg) Evidenzbasierte Suchtmedizin – Behandlungsleitlinie Substanzbezogene Störungen, 1. Aufl. Deutscher Ärzteverlag, Köln, S 193–226

Herz A (1995) Neurobiologische Grundlagen des Suchtgeschehens. Nervenarzt 66: 3–14

Johnson RE, McCagh JC (2000) Buprenorphine and naloxone for heroin dependence. Curr Psychiatry Rep 2: 519–526

Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE (2000) A comparison of levomethadyl actetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. N Engl J Med 343: 1290–1297

Joseph H, Stancliff S, Langrod J (2000) Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. Mt Sinai J Med 67: 347–364

Kenzie LP, Bigelow GE, Liebson IA (1985) Self-administration of clonidine, oxazepame and hydromorphone by patients undergoing methadone detoxification. Clin Pharmacol Ther 38: 219–227

Kirchmayer U, Davoli M, Verster A (2002) Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev (2): CD001333

Kosten TR, Morgan C, Kleber HD (1991) Treatment of heroin addicts using buprenorphine. Am J Drug Alcohol Abuse 17: 119–128

Kreek MJ (2001) Drug addictions. Molecular and cellular endpoints. Ann NY Acad Sci 937: 27–49

Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA (2005) Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. Pharmacol Rev 57(1): 1–26

Ling W, Charuvastra C, Collins JF et al (1998) Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. Addiction 93:475–486

McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK, Eisenstein TK, Rogers TJ (2001) Opioids, opioid receptors, and the immune response. Drug Alcohol Depend 62: 111–123

McLellan AT, Grossmann DS, Blaine JD, Haverkos HW (1993a) Acupuncture treatment for drug abuse: a technical review. J Subst Abuse Treat 10: 569–576

McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O`Brien CP (1993b) The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. JAMA 269: 1995–1996

Mirin SM, Batki O, Isbell PG et al (1995) Practice guidelines for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. Am J Psychiatry 152(11 Suppl): 1–80

National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction (1998) Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. JAMA 280: 1936–1943

Nestler EJ (1997) Molecular mechanisms of opiate and cocaine addiction. Curr Opin Neurobiol 7: 713–719

O`Brien CP (2001) Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE (eds) The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, New York, pp 621–642

O`Connor PG, Kosten TR (1998) Rapid und ultrarapid opioid detoxification techniques. JAMA 279: 229–234

Otto KC (2003) Acupuncture and substance abuse: a synopsis, with indication for further research. Am J Addict 12: 43–51

Raisch DW, Fye CL, Boardman KD, Sather MR (2002) Opioid dependence treatment, including buprenorphine/naloxone. Ann Pharmacother 36: 312–321

Rawson RA, McCann MJ, Hasson AJ, Ling W (2000) Addiction pharmacotherapy 2000: new options, new challenges. J Psychoactive Drugs 32: 371–378

Reymann G, Gastpar M (2006) Opioidbezogene Störungen – Akutbehandlung. In Schmidt LG, Gastpar M, Falkai P, Gaebel W (Hrsg) Evidenzbasierte Suchtmedizin – Behandlungsleitlinie Substanzbezogene Störungen, 1. Aufl. Deutscher Ärzteverlag, Köln, S 171–192

Scherbaum N (2007) Die Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger. Nervenarzt 78: 103–110

Scherbaum N, Kienbaum P (2003) Der Ultra-Kurz-Entzug Opiatabhängiger. Med Monatsschr Pharm 26: 278–282

Scherbaum N, Gastpar M, Kienbaum P, Peters J (1999) Opiatabhängigkeit: der Ultra-Kurz-Entzug. Dt Ärzteblatt 96: 1630–1634

Scherbaum N, Davids E, Gastpar M (2006) Substitutionsmittel bei Opiatabhängigkeit. In: Riederer P, Laux G (Hrsg) Neuro-Psychopharmaka – Ein Therapie-Handbuch Bd 6. Springer, Wien, S 434–445

Scheurich A, Muller MJ, Wetzel H et al (2000) Reliability and validity of the German version of the European Addiction Severity Index (EuropASI). J Stud Alcohol 61: 916–919

Schottenfeld RS (2004) Opioids – maintenance treatment. In: Galanter M, Kleber HD (Hrsg) Textbook of substance abuse treatment, 3rd edn. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, pp 291–304

Self DW, Nestler EJ (1995) Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. Annu Rev Neurosci 18: 463–495

Täschner KL (1986) A controlled comparison of clonidine and doxepin in the treatment of the opiate withdrawal syndrome. Pharmacopsychiatry 19: 91–95

Warner LA, Kessler RC, Hughes M, Anthony JC, Nelson CB (1995) Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 52: 219–229

Cannabis

F. Markus Leweke und Carolin Hoyer

39.13 Überblick

Während die Cannabispflanze *Cannabis sativa* bereits vor Tausenden von Jahren rituell und kulturell in Gebrauch war, wurden Cannabisextrakte in der westlichen Welt erst vor ca. 150 Jahren medizinal verwendet. Zwischen der Entdeckung der psychotropen Hauptwirkkomponente **Δ^9-Tetrahydrocannabinol** (THC) in der Mitte des 20. Jahrhunderts und der Erforschung der molekularen Wirkungsweise dieser Substanz lagen vier weitere Jahrzehnte. Die Entwicklung potenter und spezifischer Δ^9-THC-Analoga ermöglichte schließlich die Entdeckung körpereigener Cannabinoidrezeptoren sowie endogener Liganden, der so genannten Endocannabinoide, die heute Gegenstand intensiver Forschung sind mit dem Ziel der Identifizierung klinischer Einsatzmöglichkeiten in den verschiedensten Bereichen (Piomelli 2003).

Bisher wurden knapp 500 Komponenten der Cannabispflanze identifiziert; darunter befinden sich 70 Cannabinoide als charakteristischste und spezifischste Klasse von Bestandteilen von *Cannabis sativa*. Die Cannabinoide werden in sechs Hauptgruppen und vier Nebengruppen unterteilt, wobei die aktuell klinisch relevantesten Gruppen die **Cannabinoidgruppe** vom Δ^9-THC-Typ sowie die **Cannabidiolgruppe** sind. Im Hinblick auf diese Stoffvielfalt, die noch durch die Vielzahl an Interaktionen mit dem Endocannabinoidsystem und den zahlreichen Anbauarten, Zusammensetzungen und Herstellungsverfahren der Cannabiszubereitungen ergänzt wird, ist offensichtlich, dass ein Terminus wie »Cannabiswirkung« immer vereinfacht, Homogenität suggeriert und so der stofflichen und funktionellen Fülle nicht gerecht werden kann.

39.14 Cannabisintoxikation

39.14.1 Allgemeines

Die die Cannabinoidwirkungen vermittelnden **Rezeptoren** finden sich sowohl peripher als auch zentral. Die früher übliche Trennung von CB_1-Rezeptoren als Vermittler der zentralnervösen Wirkungen und peripheren CB_2-Rezeptoren muss dahingehend modifiziert werden, dass es erstens eine Reihe von Rezeptoren gibt, die keinem dieser beiden Typen zugeordnet werden können, und dass zweitens Rezeptorarten nicht eindeutig der Peripherie bzw. dem ZNS zugeordnet werden können, da es beispielsweise sowohl peripher lokalisierte CB_1-Rezeptoren als auch zentrale CB_2-Rezeptoren gibt. Unabhängig hiervon kann jedoch zwischen peripheren und zentralen sowie akuten und chronischen Effekten des Cannabiskonsums differenziert werden, wobei der Fokus im Folgenden auf den akuten, zentralen Wirkungen exogener Cannabinoide liegt.

Δ^9-THC wird entweder nach peroraler Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt oder pulmonal nach Rauchen bzw. Inhalieren aufgenommen, wobei die Bioverfügbarkeit je nach Applikationsform zwischen 2% und 60% schwankt. Bei oraler Aufnahme findet sich eine deutlich langsamere Resorption mit konsekutiv späteren maximalen Plasmaspiegeln, auch sind hier stärkere interindividuelle Schwankungen zu verzeichnen als bei der inhalativen Applikation.

In der Regel werden pharmakologische Effekte bei Δ^9-THC-Konzentrationen von 1–5 ng/ml beschrieben; für die Entfaltung der vollen psychotropen Wirkungen sind allerdings Konzentrationen von 25 ng/ml notwendig. Es ist hierbei jedoch anzumerken, dass nur eine bedingte Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und subjektiv wahrgenommenen Effekten besteht, da in nicht unerheblichem Maße auch die persönliche Erwartungshaltung, Vorerfahrungen des Konsumenten sowie der situative Kontext des Konsums eine Rolle spielen.

39.14.2 Akute zentrale Effekte

Bei Dosierungen von 2–10 mg sind als vorrangige akute, zentralnervöse Effekte des Konsums von Δ^9-THC ein Gefühl der Euphorie, das so genannte High und leichte Benommenheit zu nennen. Weiterhin wird das innere und äußere Erleben intensiver wahrgenommen, die Zeitwahrnehmung verändert sich, und die visuelle Leistung verbessert sich. Daneben existiert eine Reihe von Effekten, die von vielen Konsumenten eher als unangenehm und unerwünscht empfunden werden. Hierzu zählen Angst- und akute Panikreaktionen, über die etwa ein Viertel der Konsumenten berichtet und die vorrangig bei hohen Dosierungen von mehr als 20 mg Δ^9-THC auftreten. Weiterhin kann es bereits bei mittleren Dosierungen von 10–20 mg Δ^9-THC zu Derealisations- und Depersonalisationserleben und akuten paranoiden Reaktionen kommen, wobei Letztere als eine im Wesentlichen durch die vorbestehende Persönlichkeitsstruktur bedingte Reaktion angesehen werden. In diesem Dosierungsbereich kann es ebenfalls zu vorübergehendem halluzinatorischem Erleben kommen (Julien 1998).

Diese Wirkungen werden von deutlichen **kognitiven Funktionseinschränkungen** begleitet. Konzentration, Arbeitsgedächtnis, Reaktionszeit sowie motorische und psychomotorische Aktivität sind beeinträchtigt (Solowij 1998). Die assoziative Lockerung verstärkt diese Einbu-

ßen dahingehend, dass fokussierte, länger dauernde psychische Aktivität deutlich erschwert wird.

39.15 Längerfristige Effekte von Cannabis und Cannabinoiden

39.15.1 Schädlicher Cannabisgebrauch und -abhängigkeit

Schädlicher Gebrauch

Nach ICD-10 liegt ein schädlicher Substanzgebrauch vor, wenn der Substanzkonsum zu einer nachgewiesenen Schädigung der psychischen oder physischen Gesundheit des Konsumenten geführt hat und trotzdem noch weiter konsumiert wird. Nach ICD-10 gibt es keine epidemiologischen Daten zum schädlichen Gebrauch. Die Lebenszeitprävalenz für einen schädlichen Cannabisgebrauch liegt unter Cannabiskonsumenten in Deutschland bei 15% (Bonnet et al. 2004).

Eine Differenzierung zwischen Cannabiskonsum und schädlichem Cannabisgebrauch lässt sich mithilfe der Parameter **Konsumfrequenz** und **Konsummenge** vornehmen. Personen mit einem schädlichen Gebrauch von Cannabis konsumieren in aller Regel häufiger, regelmäßiger und in höheren Dosen als Gelegenheitskonsumenten.

Cannabisabhängigkeit

Epidemiologischen Studien in Deutschland zufolge ist davon auszugehen, dass etwa 4–7% aller aktuellen Cannabiskonsumenten eine nach DSM IV diagnostizierbare Abhängigkeit von der Substanz aufweisen. Ein anhaltender, (fast) täglicher Konsum von Cannabis ist hierfür eine notwendige, jedoch keine allein hinreichende Bedingung. In australischen und amerikanischen Studien erfüllen 15–22% der Cannabiskonsumenten die Abhängigkeitskriterien nach ICD-10 oder DSM IV.

Eine australische Untersuchung fand bei Cannabisabhängigen folgende Kriterien erfüllt (Bonnet et al. 2004):

- Craving (53%),
- Kontrollverlust (94%),
- Entzugssymptome (90%),
- Toleranz (70%),
- soziale und berufliche Einschränkungen (44%),
- Konsum trotz bekannter Schädigung (35%).

Wenn innerhalb eines Jahres **drei oder mehr** dieser Kriterien gleichzeitig erfüllt sind, gilt ein Konsument nach ICD-10 oder DSM IV als abhängig. Männer sollen ein erhöhtes genetisches Risiko zur Ausbildung einer Cannabisabhängigkeit besitzen.

Darüber hinaus sind zur Erfassung und Klassifikation der Cannabisabhängigkeit insbesondere in den 1990-er Jahren eine Reihe von Forschungsarbeiten unternommen worden. Nach den Ergebnissen einiger Arbeiten sind die etablierten Klassifikationssysteme DSM IV und ICD-10 gut in der Lage, das Phänomen der Cannabisabhängigkeit zu erfassen, wenngleich empirisch begründete Zweifel an der Konstruktvalidität der Cannabisabhängigkeit in diesen Systemen formuliert werden (Bonnet et al. 2004).

39.15.2 Chronische zentrale Effekte

Bei chronischem Konsum von Cannabis (mehr als 5000-maliger Gebrauch, fast täglicher Konsum für mehr als 10 Jahre) sind besonders eine eingeschränkte Gedächtnisfunktion im Sinne von Störungen des Lernens sowie des Behaltens und Abrufens von Gedächtnisinhalten und reduzierte Konzentrationsfähigkeit zu beobachten (Solowij et al. 2002). Im Zusammenhang mit chronischen Intoxikationszuständen findet weiterhin das so genannte amotivationale Syndrom vielfach Erwähnung, das durch Lethargie, Affektverflachung, Interessen- und Aktivitätsmangel gekennzeichnet ist. Der nosologische Status des Syndroms ist allerdings weiterhin Gegenstand der Diskussion.

39.15.3 Cannabiskonsum und Psychose

Die psychotischen Reaktionen, die unter Einwirkung höherer Dosierungen akut oder transient auftreten können, sind in der Literatur von den länger persistierenden psychotischen Reaktionen nach über längere Zeit bestehendem Konsum insbesondere größerer Mengen differenziert worden. Dabei wurden verschiedene Möglichkeiten diskutiert, in welchem Zusammenhang Cannabiskonsum und das Auftreten psychotischer Reaktionen bzw. Episoden stehen, deren wichtigste Aspekte hier kurz genannt seien: Die Existenz einer so genannten Cannabispsychose als eigenständige nosologische Einheit kann durch die bisher vorliegenden Daten nicht überzeugend begründet werden (Leweke et al. 2004). Der vorgeschlagene Begriff der **cannabisassoziierten Psychose** trägt dem offensichtlichen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten psychotischer Symptome Rechung, ohne die Existenz einer spezifischen Psychoseform implizieren zu wollen. Mit Hinblick auf das heute dominierende Vulnerabilitäts-Stress-Modell der Ätiologie **schizophrener Psychosen** ist besonders chronischer Cannabiskonsum bei vulnerablen Personen ein Stressor, der die Ausbildung einer cannabisassoziierten psychotischen Episode begünstigen kann, wobei differenzialdiagnostisch eine genaue Erfassung der zeitlichen Relation zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten von Prodromal- und psychotischen Symptomen erfolgen sollte. Außerdem kann Cannabiskonsum den Verlauf einer bestehenden Schizophrenie im Sinne einer Symptomverstärkung bzw. erhöhter Gefahr des Wiederauftretens psychotischer Schübe beeinflussen.

Box

Aus epidemiologischer Sicht konnte ein Zusammenhang zwischen frequentem Cannabiskonsum und einem im Mittel etwa zweifach erhöhten Risiko festgestellt werden, an einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis zu erkranken. Dabei reicht offenbar ein mehr als 20-maliger Cannabiskonsum im Leben, um ein entsprechend erhöhtes Erkrankungsrisiko zu begründen. Beginnt der frequente Cannabiskonsum vor oder während der Pubertät, ist das entsprechende Risiko nahezu fünffach erhöht (Arseneault et al. 2002). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der steigenden Zahl jugendlicher Cannabiskonsumenten von besonderer klinischer Relevanz.

Neurobiologisch konnte gezeigt werden, dass dem **endogenen Cannabinoidsystem** eine pathophysiologische **Rolle bei schizophrenen Erkrankungen** zugerechnet werden kann. So konnten etwa im Liquor cerebrospinalis erstmanifester schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöhte Konzentrationen des endogenen Cannabinoids **Anandamid** nachgewiesen werden (▶ Kap. 9). Darüber hinaus zeigten sich in Post-mortem-Untersuchungen regionale Verschiebungen von CB_1-Rezeptordichten in den Gehirnen von an schizophrenen Psychosen Erkrankten. Aus diesen und weiteren Befunden konnte das in Abb. 39.3 dargestellte Modell zur adaptiven Rolle des endogenen Cannabinoidsystems bei schizophrenen Psychosen entwickelt werden, das neben einem Rückkopplungsmechanismus auf die dopaminerge Neurotransmission noch eine Vielzahl von homöostatischen Einflüssen auf andere Neurotransmittersysteme, wie etwa das glutamaterge System, potenziell umfassen kann (Giuffrida et al. 2004).

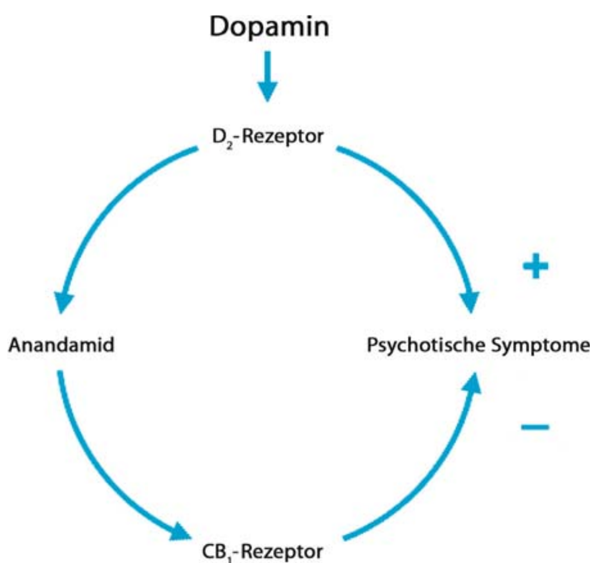


Abb. 39.3. Modell der pathophysiologischen Rolle des endogenen Cannabinoidsystems. Über eine Verstärkung der Ausschüttung des endogenen Cannabinoids Anandamid, das an den CB_1-Rezeptor agonistisch bindet, wird ein Rückkopplungsmechanismus in Gang gesetzt, der einer erhöhten dopaminergen Neurotransmission durch Aktivierung von D_2-Rezeptoren entgegensteuert. Dies stellt einen adaptiven oder möglicherweise sogar protektiven Mechanismus gegen psychotische Symptome dar, die durch eine erhöhte dopaminerge Neurotransmission induziert werden können. (Nach Angaben von Giuffrida et al. 2004)

39.15.4 Entzugssymptomatik und Behandlungsaspekte

Während nach einmaliger Gabe von Δ^9-THC experimentell und klinisch keine Entzugssymptomatik, Toleranz- oder Abhängigkeitsentwicklung beobachtet worden ist, können nach längerem und regelmäßigem Cannabiskonsum leicht ausgeprägte Entzugssymptome beobachtet werden. Dazu gehören u. a. Schlafstörungen, Schwitzen, Unruhe, Angst und dysphor-gereizte Stimmung.

Die Cannabisintoxikation bedarf i. d. R. keiner besonderen Behandlung oder Überwachung. Beim Auftreten von Panikattacken und Angstzuständen erweisen sich *talking down* und – falls das nicht ausreicht – die Gabe von **Benzodiazepinen** als wirkungsvolle Behandlungsstrategien. Kommt es zu länger dauernden psychotischen Episoden, ist eine symptomatische Behandlung mit antipsychotischer Medikation angezeigt; vorzugsweise sollten dabei Antipsychotika der zweiten Generation eingesetzt werden. Zusätzlich können auch hier Benzodiazepine gegeben werden (Bonnet et al. 2004).

Aufgrund der geschilderten pathophysiologischen Relevanz des endogenen Cannabinoidsystems bei schizophrenen Psychosen sind potenziell neue therapeutische Ansätze in diesem Bereich denkbar und zum Teil bereits in der experimentellen und klinischen Erprobung.

39.15.5 Implikationen des Endocannabinoidsystems – Rimonabant

Die Entdeckung des Endocannabinoidsystems und seiner Wechselwirkungen mit exogen zugeführten Cannabinoiden hat die Entwicklung selektiver Modulatoren dieses Systems und das Studium der Effekte entsprechender pharmakologischer Manipulation enorm vorangetrieben. So ist seit September 2006 in Deutschland der selektive CB_1-Antagonist **Rimonabant** (▶ Kap. 9, 36) zur Behandlung der Adipositas auf dem Markt. Interessanterweise sind als häufigere Nebenwirkungen der Substanz neben Übelkeit und Erbrechen v. a. depressive Symptome, Ängstlichkeit, Nervosität und Reizbarkeit zu nennen (Despres et al. 2005).

Da das Endocannabinoidsystem bei schizophrenen Psychosen eine relevante Rolle zu spielen scheint, wurde

die **Effektivität** von Rimonabant **als Antipsychotikum** untersucht, allerdings blieb der Wirksamkeitsnachweis aus (Meltzer et al. 2004). Dies ist vor dem Hintergrund neuerer Befunde, die für eine adaptive oder gar protektive Rolle des Endocannabinoidsystems bei schizophrenen Psychosen sprechen, jedoch gut verständlich einzuordnen. Hierbei ist hervorzuheben, dass Rimonabant in der für internistische Indikationen empfohlenen Tagesdosierung keine signifikant negativen Effekte bei schizophrenen Patienten zeigte.

Allerdings deuten die oben skizzierten unerwünschten Wirkungen von Rimonabant auf eine Rolle des endogenen Cannabinoidsystems hin, die über das Spektrum der Abhängigkeitserkrankungen und der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis hinausgeht. So konnte in einer neuen Untersuchung an Post-mortem-Gehirnen von schizophrenen Patienten, bipolar affektiv oder depressiv Erkrankten im Vergleich zu Kontrollpersonen erstmals eine **Reduktion der Dichte CB_1-Rezeptor-positiver Gliazellen im anterioren Zingulum** bei den depressiv erkrankten Personen gezeigt werden (Koethe et al. 2007). Hierbei handelt es sich um den ersten neurobiologischen Befund, der zukünftige Entwicklungsmöglichkeiten hinsichtlich der Modulation des Endocannabinoidsystems durch psychopharmakologische Interventionen bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen möglich erscheinen lässt.

Literatur

Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. Br Med J 325: 1212–1213

Bonnet U, Harries-Hedder K, Leweke FM, Schneider U, Tossmann P (2004) AWMF-Leitlinie: Cannabis-bezogene Störungen. 72: 318–329

Despres JP, Golay A, Sjostrom L (2005) Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Eng J Med 353: 2121–2134

Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW et al (2004) Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. Neuropsychopharmacology 29: 2108–2114

Julien RM (1998) A primer of drug action. Freeman, New York

Koethe D, Llenos IC, Dulay JR, Hoyer C, Torrey EF, Leweke FM, Weis S (2007) Expression of CB_1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. J Neural Transm 114(8): 1055–1063

Leweke FM, Gerth CW, Klosterkotter J (2004) Cannabis-associated psychosis: current status of research. CNS Drugs 18: 895–910

Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W (2004) Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 161: 975–984

Piomelli D (2003) The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nature Rev Neurosci 4: 873–884

Solowij N (1998) Cannabis and cognitive functioning. Cambridge University Press, Cambridge, UK

Solowij N, Stephens RS, Roffman RA et al (2002) Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. JAMA 287: 1123–1131

Kokain, Amphetamin und andere Stimulanzien

Christoph Fehr

39.16 Überblick und Epidemiologie

Der Gebrauch der illegalen Drogen Methamphetamin und anderer Stimulanzien hat in den letzten Jahren in erheblichen Umfang zugenommen (DHS 2005). Während beim Konsum von Opiaten zwischen 2003 und 2004 insgesamt ein leichter Rückgang von 2–5% zu verzeichnen war, nahm zwischen den beiden Vergleichsjahren die Anzahl der Erstkonsumenten von **Methamphetamin** um 40% und von **Kokain** um 11% zu (DHS 2005).

Nach der Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland hatten im Jahr 2000 jeweils 1,3% der Befragten in Ost- und Westdeutschland in den letzten zwölf Monaten vor der Untersuchung andere illegale Drogen als Cannabis (Amphetamine, Ecstasy, LSD, Opiate, Kokain, Crack) eingenommen (Kraus u. Augustin 2001).

In Deutschland weisen ca. 3% der 18- bis 39-Jährigen Amphetamin- und 3–4% der 18- bis 39-Jährigen Kokainerfahrungen auf (Thomasius et al. 2004). Am ausgeprägtesten sind die Amphetaminerfahrungen in der Altersgruppe der 21- bis 24-Jährigen (5,6% Lebenszeitprävalenz); unter Jugendlichen ist der Konsum seltener (ca. 1% Lebenszeitprävalenz).

Auch im internationalen Drogenbericht geht die WHO davon aus, dass
- 30 Mio. Menschen amphetaminartige Stimulanzien,
- 15 Mio. Menschen Opiate und
- 13 Mio. Menschen Kokain

zu sich nehmen (Maxwell 2005). Schätzungsweise besteht bei 0,3% der Bevölkerung ein Missbrauch, bei 0,6% der Bevölkerung eine Abhängigkeit von illegalen Drogen, hauptsächlich von Cannabis (Kraus u. Augustin 2001). Als Besonderheit für den Missbrauch dieser Substanzen und die Abhängigkeit davon ist zu erwähnen, dass lediglich in den Anfangsstadien des Konsums eine Präferenz für die jeweilige Substanz vorherrscht, die später einem **polyvalenten Konsum**, der vorwiegend auch vom Beschaffungspreis beeinflusst wird, weicht (Thomasius et al. 2004).

Validierte spezifische Therapieformen für einzelne Substanzgruppen liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vor, wobei in den letzten fünf Jahren international wie auch mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) spezifische Therapiestudien zur Postakutbehandlung insbesondere kokainabhängiger oder anderer stimulanzienabhängiger Patienten entwickelt wurden. Diese werden im Folgenden einzeln aufgeführt. Im Gegensatz hierzu wurden bereits eine Vielzahl von Erkenntnissen zur Neurobiologie der Kokain- und Amphetaminwirkung gewonnen (Hyman 2005; Kalivas u. Volkow 2005).

39.16.1 Methamphetamin und verwandte Stimulanzien

Methamphetamin (*N*-Methyl-*O*-phenylisopropylamin) oder Amphetamin sind lipophile, lang wirksame Pharmaka ($t_{1/2}$ = 10–30 h), welche ihre zentralen und peripheren Wirkungen durch eine **verstärkte Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin** aus den präsynaptischen Vesikeln ausüben (Davidson et al. 2001). Methamphetamin wird über den Dopamin- oder Serotonintransporter in die präsynaptischen Nerventerminalen aufgenommen, wo es die biogene Katecholaminneusynthese blockiert. Die akute Methamphetamineinnahme führt zur Freisetzung des zellulären und vesikulären Noradrenalins und Dopamins mit Bildung pathologischer Stoffwechselprodukte, was insbesondere bei hohen Dosen neurotoxische Effekte zur Folge haben kann (Davidson et al. 2001).

Die chronische Methamphetamineinnahme hemmt die Aktivität zahlreicher mitochondrialer und zellulärer Proteine, u. a. der Tyrosinhydroxylase oder der Monoaminoxidase-A, was u. a. über die Bildung neurotoxischer, reaktiver Sauerstoff- und Stickoxidverbindungen (*reactive oxygen and nitrogen species*, RONS) und eine Aktivierung glutamaterger Prozesse ebenfalls neurotoxische Effekte haben kann (Davidson et al. 2001).

Methamphetamin und Amphetamin werden unter verschiedenen Namen in der Drogenszene gehandelt. »Speed« ist ein Methamphetaminpulver von relativ geringer Reinheit, das durch Aufreinigung einen höheren Reinheitsgrad erreichen kann und als »Crystal« oder auch »Ice« verkauft wird. Bei »Pillen« handelt es sich meist um gepresstes Methamphetamin- oder Dexamphetaminpulver, das oral, geschnüffelt oder in Lösung injiziert werden kann. Die höher konzentrierten Methamphetaminpräparate können ebenfalls auf Aluminiumfolie geraucht (»chasen«) oder durch eine Glaspfeife teilweise in Kombination mit Kokain (»Croak«) geraucht werden (Maxwell 2005).

Methamphetamine werden v. a. wegen ihrer euphorisierenden, leistungssteigernden, Hunger und Müdigkeit reduzierenden Wirkung konsumiert. Methamphetamin kann aus **Ephedrin** oder **Pseudoephedrin**, welche als Grippemedikation leicht verfügbar sind, in illegalen Labors erzeugt werden. Anhand der Verdopplung der Menge des beschlagnahmten Methamphetamins ist von einer deutlichen Zunahme des Konsums auszugehen (DHS 2005). Üblicherweise werden bei oraler Gabe 10–20 mg Methamphetamin eingenommen, welche 6–8 h wirken.

Methamphetamin oder Amphetamin besitzen ein **hohes Abhängigkeitspotenzial.** Es bildet sich relativ rasch eine Toleranzentwicklung aus, sodass teilweise Mengen bis zu 1 g i.v. konsumiert werden (Maxwell 2005). Amphetaminkonsumenten können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

1. Gelegenheitskonsumenten, die Amphetamine zur Leistungssteigerung einnehmen,
2. chronische oder episodische Konsumenten, die ein teilweise exzessives Konsumverhalten zeigen.

39.16.2 Kokain

Kokain, welches aus den Blättern des Kokastrauchs gewonnen wird, kann geraucht, nasal aspiriert oder injiziert werden. Die Bioverfügbarkeit schwankt je nach Applikationsform zwischen 100% bei i.v.-Anwendung, 27% beim Rauchen und 25% bei nasaler Anwendung (Osterloh 1993). Das pulverisierte **Kokainhydrochlorid** wird als Lösung injiziert oder auch »geschnieft« und stellt die häufigste Applikationsform dar; daneben findet das in kleinen Klumpen getrocknete und gerauchte **Crack** immer mehr Verbreitung. Die Kokainwirkung tritt während des Rauchens innerhalb weniger Sekunden ein und dauert für einen Zeitraum von 5–10 min an. Nach nasaler Aspiration kann der Rausch ca. 20–90 min anhalten (Gold et al. 1997; Thomasius et al. 2004).

Kokain weist eine starke Affinität zu Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonintransportern auf. Die Blockade des Dopamintransports im **Nucleus accumbens** trägt entscheidend zu den psychostimulatorischen Eigenschaften von Kokain bei, stellt jedoch für das Abhängigkeitspotenzial der Substanz keine ausreichende Erklärung dar (Uhl et al. 2002). Für die abhängigkeitserzeugende Wirkung der Substanz sind sehr wahrscheinlich Veränderungen der Genexpression im frontalen Kortex mit einer nachfolgenden pathologischen Aktivierung frontokortikaler glutamaterger Neurone, welche über Projektionen den Nucleus accumbens aktivieren, entscheidend (Kalivas et al. 2005).

Box

Von allen bekannten Suchtstoffen weist Kokain die stärkste abhängigkeitserzeugende Wirkung auf. Es dient in tierexperimentellen Paradigmen als Referenzsubstanz.

Kokainkonsumenten lassen sich klassischerweise in vier Gruppen einteilen (Thomasius et al. 2004):

1. Substanzabhängige mittleren Alters mit einem Monokonsum (»Kokainisten«),
2. opiat- und kokainabhängige Patienten mit injektiver Applikation von Heroin und Kokain,
3. kokainabhängige Patienten mit inhalativer Applikation von Crack und zusätzlicher Polytoxikomanie,
4. junge Konsumenten von Partydrogen, welche den Konsum von Ecstasy gelegentlich um Kokain und Amphetamin ergänzen.

39.17 Gesamtbehandlungsplan

Insgesamt stehen nur wenige gut evaluierte Gesamtkonzepte zur Behandlung der Kokain- und Methamphetaminabhängigkeit zur Verfügung. Dieser Mangel wurde insbesondere in den USA innerhalb der letzten Jahre erkannt; derzeit wird eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt. Problematisch ist weiterhin, dass es mit zunehmendem Fortschreiten der Abhängigkeitserkrankung zu einer Verbreiterung des Substanzkonsums mit raschem Wechsel der konsumierten Substanz kommt.

Die Fachgesellschaften DG Sucht und DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) orientieren sich daher in den derzeit aktualisierten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Akutbehandlung und Postakutbehandlung der Abhängigkeit von illegalen Drogen, an den Richtlinien der *American Psychiatric Association* (APA), dem vorliegenden Expertenwissen und den gesicherten Erkenntnissen aus der Behandlung anderer Abhängigkeitserkrankungen, wie z. B. der Alkohol- und Opiatabhängigkeit (Thomasius et al. 2004). Die Behandlungsempfehlung sollte sich darüber hinaus am individuellen Hilfebedarf und dem Ausmaß der komorbiden psychiatrischen und somatischen Erkrankungen orientieren.

Die jeweils zu verfolgenden Behandlungsziele unterscheiden sich auch nachhaltig zwischen der Akutsituation mit unmittelbarer Behandlungsnotwendigkeit und der so genannten Postakutsituation mit dem Ziel einer nachhaltigen, längerfristigen Stabilisierung des Patienten.

39.17.1 Akutbehandlung

Die Akutbehandlung sollte als so genannte **qualifizierte Akutbehandlung** oder auch qualifizierte Entzugsbehandlung unter Einbeziehung psychotherapeutischer Interventionen durchgeführt werden, um den Patienten für eine längerfristige, abstinenzorientierte Therapie zu motivieren. Die qualifizierte Akutbehandlung verfolgt folgende Ziele (Thomasius et al. 2004):

1. Behandlung einer Intoxikation oder eines Entzugssyndroms,
2. medizinische Diagnostik (inklusive Hepatitis-Screening, HIV-Test),
3. psychiatrische Diagnostik (weitere vorhandene Abhängigkeitserkrankungen, affektive Störungen, Per-

sönlichkeitsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung),
4. Evaluation der psychosozialen Belastungsfaktoren und der vorhandenen Ressourcen,
5. Förderung der Einsicht in die Problematik des Substanzkonsums,
6. motivationale Therapie (*motivational interviewing*) zur Aufnahme oder Aufrechterhaltung einer Drogentherapie,
7. Prävention eines weiteren sozialen Abstiegs der Betroffenen (z. B. Hilfestellungen bei Vermittlung von Wohnraum),
8. Hilfestellung bei der Beantragung einer abstinenzorientierten Therapie.

Für die Durchführung der qualifizierten Entzugsbehandlung muss ein entsprechend geschultes Behandlungsteam zur Verfügung stehen.

39.17.2 Postakutbehandlung

Die Postakutbehandlung verfolgt das Ziel einer längerfristigen kompletten **Drogenfreiheit** des Patienten. Es existieren nahezu keine substanzspezifischen Therapieangebote, die nach internationalen Standards evaluiert sind. Erst in letzter Zeit ist eine Tendenz zur Entwicklung spezifischer Therapien für kokainabhängige Patienten und Partydrogenkonsumenten (Amphetamine, Ecstasy und Cannabis) zu erkennen. In Ermangelung evaluierter, substanzspezifischer Therapierichtlinien orientieren sich die Therapieangebote im Wesentlichen an der *Practical Guideline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders* der APA (1995).

Postakuttherapien oder auch Langzeitentwöhnungstherapien werden über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten durchgeführt und enthalten folgende **Therapieelemente** (Thomasius et al. 2004):

- **Psychotherapeutische Behandlung des pathologischen Suchtmittelkonsums**
  Dieses Kernelement der Therapie wird meist als Gruppentherapie durchgeführt. Zu den wichtigsten Themen der psychotherapeutischen Basisbehandlung gehören Psychoedukation über die Erkrankung und das Suchtmittel, die Erarbeitung individueller, suchtmittelunabhängiger Therapieziele, die Überprüfung der individuellen Abstinenzbereitschaft (z. B. Pro- und Kontra-Karten), das Training im Umgang mit Hochrisikosituationen, Rückfallprophylaxe und Umgang mit den häufig auftretenden Rückfällen.
- **Behandlung komorbider psychiatrischer Erkrankungen**
  Komorbide psychiatrische Erkrankungen wie z. B. weitere Abhängigkeitserkrankungen, affektive Störungen, Angsterkrankungen oder auch Persönlichkeitsstörungen beeinflussen den Therapieverlauf und sollten nach den entsprechenden Leitlinien behandelt werden.
- **Behandlung komorbider körperlicher Erkrankungen**
  Insbesondere beim i.v.-Konsum von Kokain oder Amphetaminen kann es zu chronischen Infektionserkrankungen (Hepatitis B und C, HIV) kommen. Im Weiteren ist nach substanzspezifischen Folgerkrankungen wie z. B. kardiovaskulären Folgeerkrankungen nach Kokainkonsum zu fahnden.
- **Behandlung der sozialen Problembereiche und der interaktionellen Probleme**
  Viele betroffene Patienten befinden sich in existenziellen Notlagen (z. B. Schulden, Wohnsitzlosigkeit); unmittelbare Rechtsprobleme (Verstoß gegen das BtMG etc.) sind anhängig. Das soziale Netz der Betroffenen ist von Kontakten zu ebenfalls konsumierenden Suchterkrankten geprägt und hat nachhaltigen Schaden genommen. Der Bewältigung dieser interaktionellen Probleme kommt eine entscheidende Bedeutung zu.

39.17.3 Therapieformen

In Deutschland stehen 4500 Behandlungsplätze für Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung von illegalen Drogen zur Verfügung. Die Therapie kann ambulant hochfrequent in einem Suchthilfezentrum durchgeführt werden, erfolgt jedoch üblicherweise im Rahmen einer stationären Kurzzeit- oder Langzeittherapie (3–6 oder 7–10 Monate) in einer entsprechenden Fachklinik. An die stationäre Entwöhnungsbehandlung schließt sich häufig eine ambulante Adaptionsphase mit dem Ziel einer psychosozialen Reintegration, z. B. in Form einer betreuten Wohneinrichtung, an. Die Auswahl des jeweiligen Therapie-Settings sollte von Schweregrad und Verlauf der Abhängigkeitserkrankung, den komorbiden psychiatrischen und somatischen Erkrankungen, der Patientenpräferenz und der regionalen Verfügbarkeit abhängig gemacht werden (Thomasius et al. 2004).

Hochfrequente ambulante Therapien (mehr als zweimal wöchentlich), möglicherweise auch telefonbasierte Therapieverfahren, stellen nach den Ergebnissen US-amerikanischer Studien eine weitere effektive Behandlungsmöglichkeit der Kokainabhängigkeit dar (McKay et al. 2005; Weinstein et al. 1997). Für die erfolgreiche Durchführung einer ambulanten Therapie ist das Vorhandensein eines intakten sozialen Umfelds erforderlich.

An **psychotherapeutischen Verfahren** kommen kognitiv-behaviorale Therapieverfahren, motivationale Intervention und ein an die Grundsätze der Anonymen Alkoholiker angelehntes Zwölf-Schritte-Programm zum Einsatz. Möglicherweise stellen operante Konditionie-

rungsverfahren wie **Kontingenzmanagement**, etwa in Form von Verstärkung, durch Auszahlung geringer Geldbeträge oder Ausgabe von Gutscheinen nach Nachweis drogenfreier Urine, eine erweiterte Behandlungsoption insbesondere bei Amphetaminabhängigkeit dar (Petry et al. 2005).

Die wenigen bisher durchgeführten Untersuchungen lassen keine Schlüsse über die Überlegenheit eines einzelnen psychotherapeutischen Verfahrens zur Behandlung der Kokain- und Amphetaminabhängigkeit zu (Thomasius et al. 2004).

Auch für die **psychopharmakologische Behandlung** der Kokain- und Amphetaminabhängigkeit liegen keine Erkenntnisse vor, welche eine eindeutige Behandlungsempfehlung rechtfertigen. In den folgenden Abschnitten werden die bisherigen Erkenntnisse in der psychopharmakologischen Behandlung der Kokain- und Amphetaminabhängigkeit wiedergegeben.

39.18 Behandlung der Kokain- oder Amphetaminintoxikation

39.18.1 Kokainintoxikation

Kokain stellt ein sehr starkes Psychostimulans dar. Es wird v. a. wegen seiner euphorisierenden, aktivierenden und aufmerksamkeitsverstärkenden Wirkung konsumiert.

Im Verlauf einer Kokainintoxikation können Gefühle gesteigerter Vitalität, ein gesteigertes Selbstbewusstsein insbesondere hinsichtlich der eigenen Leistungsfähigkeit und Intelligenz, eine Beeinträchtigung des Urteilsvermögens, eine zunehmende Distanzlosigkeit und Streitlust, psychomotorische Unruhe, eine gesteigerte Libido und sexuelle Enthemmung bei verminderter sozialer Hemmung eintreten (Thomasius et al. 2004). Diese **psychopathologischen Phänomene** können von einer psychomotorischen Erregung, Schwitzen, Pupillendilatation, Tachykardie, Hypertonie, Erhöhung der Atemfrequenz und Atemtiefe begleitet werden.

Bei einer schweren Intoxikation können zusätzlich zu den o. g. psychopathologischen Symptomen ausgeprägte Angstgefühle, stereotype und repetitive Verhaltensweisen, akustische, taktile und optische Halluzinationen und Wahnsymptome auftreten. Im Rahmen einer Kokainintoxikation können auch zahlreiche **somatische Komplikationen**, insbesondere kardioischämische oder zerebrovaskulär-ischämische Ereignisse infolge der durch Kokain bedingten Vasokonstriktion auftreten. Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit des Kokains von 40–60 min kann eine Kokainintoxikation nahtlos in ein Kokainentzugssyndrom übergehen (▶ 39.19).

Unerwünschte psychische Symptome einer Kokainintoxikation können mit **Benzodiazepinen** (z. B. Lorazepam 1 mg) behandelt werden (Honderick et al. 2003). Bei psychotischen Symptomen sollte der Einsatz konventioneller Antipsychotika vermieden werden; atypische Substanzen wie **Olanzapin** oder **Aripiprazol** stellen die Präparate der ersten Wahl dar (Beresford et al. 2005; Smelson et al. 2006).

39.18.2 Amphetaminintoxikation

Die Einnahme von Methamphetamin führt vergleichbar mit Kokain zu einer ausgeprägten Euphorie und einem Gefühl einer gesteigerten physischen wie psychischen Leistungsfähigkeit, zu Unterdrückung von Schlaf, Müdigkeit und Hungergefühl. Die psychischen Symptome werden von vegetativen Symptomen wie z. B. Tachykardie, Mydriasis, Schwitzen und psychomotorischer Unruhe begleitet. Komplizierend können bei einer Amphetaminintoxikation auch Ängste, Agitiertheit und psychotische Symptome auftreten.

Aufgrund der deutlich längeren Halbwertszeit (10–30 h) von Methamphetamin im Vergleich zu Kokain können die Symptome einer Amphetaminintoxikation deutlich länger anhalten. **Benzodiazepine** stellen eine sichere und effektive Behandlungsoption bei einer Amphetaminintoxikation dar (Rush et al. 2004). Bei psychotischen Symptomen sollte auf **atypische Antipsychotika** (s. oben) zurückgegriffen werden.

39.19 Behandlung des Kokainentzugssyndroms und der Kokainabhängigkeit

39.19.1 Kokainentzug

Einem **akuten Kokainentzugssyndrom** wird im Rahmen einer qualifizierten Akutbehandlung begegnet. Es tritt bereits wenige Stunden nach Abklingen der Intoxikationserscheinungen auf. Eines der Hauptmerkmale ist eine dysphorische Stimmung, welche von Müdigkeit, Hypersomnie oder auch Insomnie sowie einer Veränderung der Psychomotorik begleitet sein kann. Starkes Verlangen nach der Droge (Craving) und Lustlosigkeit treten ebenfalls häufig auf.

Ein Kokainentzug verläuft typischerweise in drei Phasen:

1. In der ersten Phase (*crash*) können Situationen intensiven Drogenverlangens insbesondere nach Zeiten exzessiven Konsums auftreten.
2. In der zweiten, einige Tage anhaltenden Phase kann eine intensive depressive Symptomatik mit niedergedrückter Stimmung, Kraftlosigkeit, Müdigkeit und Antriebslosigkeit auftreten (Gawin u. Kleber 1986; Thomasius et al. 2004).

3. Während der dritten Therapiephase (Extinktionsphase) bilden sich die Entzugssymptome über einen Zeitraum von zehn Wochen sukzessive zurück.

39.19.2 Postakutbehandlung

Aufgrund des protrahiert verlaufenden Kokainentzugs sind in der Vergangenheit keine differenziellen Therapiestrategien zur Behandlung des Kokainentzugs und der Kokainabhängigkeit entwickelt worden. Die im Folgenden gegebenen Therapieempfehlungen stellen daher Behandlungsempfehlungen der Kokainabhängigkeit im Sinne einer Postakutbehandlung dar (Sofuoglu u. Kosten 2005). Für keine der bisher untersuchten Substanzen und Substanzklassen ist die Studienlage derartig so evident, dass eine eindeutige Therapieempfehlung getroffen werden könnte.

Trizyklische Antidepressiva

In den derzeitigen AWMF-Leitlinien zur Postakutbehandlung werden antriebssteigernde trizyklische Antidepressiva empfohlen (Thomasius et al. 2004). Für **Desipramin** liegt eine offene klinische Studie sowie eine positive, randomisierte klinische Untersuchung vor, welche eine rückfallpräventive Wirkung der Substanz während der ersten sechs Wochen der Behandlung nahe legt (Gawin et al. 1989); auch **Imipramin** wird positiv bewertet. Die Cochrane-Metaanalyse bewertet die beiden Substanzen Desipramin und Imipramin ebenfalls schwach positiv; eine generelle Empfehlung für eine antidepressive Behandlung wird jedoch nicht getroffen (Lima et al. 2003).

Dopaminerg wirksame Pharmaka

Verschiedene dopaminerg wirksame Pharmaka sind bisher in der Behandlung der Kokainabhängigkeit untersucht worden. Offene klinische Studien haben über eine positive Wirkung der agonistischen Substanzen **Amantadin** und **Bromocriptin** berichtet, welche sich jedoch in randomisierten, doppelblinden klinischen Studien nicht bestätigte (Sofuoglu u. Kosten 2005).

Methylphenidat, eine die Dopaminfreisetzung verstärkende Substanz, verringerte den Kokainkonsum bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom und komorbider Kokainabhängigkeit nicht, sodass eine Behandlungsempfehlung nicht gegeben werden kann (Schubiner et al. 2002). Hingegen führte die Gabe von **retardiertem D-Amphetamin** in einer Gruppe methadonsubstituierter Patienten mit Doppelabhängigkeit von Kokain und Heroin zum Rückgang des Kokainkonsums (Grabowski et al. 2004a). Die Kombinationsgabe von **Risperidon** (1 mg/d) zusätzlich zur Methadonsubstitution veränderte den Kokainkonsum nicht (Grabowski et al. 2004a). Die Gabe des kombinierten Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmers **Bupropion** führte in einer plazebokontrollierten Untersuchung in Kombination mit Kontingenzmanagement (kleine Geldbeträge für drogenfreie Urine) den Kokainkonsum in einer Gruppe opiat- und kokainabhängiger Patienten unter Methadonsubstitution zu einer Reduktion des Kokainkonsums (Poling et al. 2006).

Atypische Antipsychotika stellen eine weitere Behandlungsalternative bei Patienten mit einer komorbiden Schizophrenie und Kokainabhängigkeit dar. Der Nutzen bei nicht komorbider Kokain- und Amphetaminabhängigkeit bleibt jedoch fraglich; der partielle Dopaminagonist **Aripiprazol** führte in einer randomisierten klinischen Studie zu einer so starken Steigerung der Rückfallrate gegenüber Plazebo oder retardiertem Amphetamin, dass die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste (Tiihonen et al. 2007)

Box

Bupropion und retardiertes D-Amphetamin stellen die vielversprechendsten Substanzen aus der Gruppe der dopaminergen Pharmaka für Patienten mit Kokain- und Heroinabhängigkeit unter Methadonsubstitution dar. Für Patienten mit der dualen Diagnose einer Kokainabhängigkeit und einer Schizophrenie kann eine Behandlungsempfehlung für atypische Antipsychotika, insbesondere Aripiprazol oder Olanzapin, getroffen werden.

Disulfiram

Zu der erweiterten Gruppe der dopaminerg wirksamen Medikamente ist auch Disulfiram zu zählen. Disulfiram hemmt das Schrittmacherenzym Dopamin-β-hydroxylase (DβH) und verschiebt hiermit das Verhältnis der Katecholaminmetaboliten zugunsten des Dopamins. Zwei plazebokontrollierte, randomisierte Studien belegen einen **rückfallprophylaktischen Effekt** von Disulfiram in einer Gruppe von kokain- und opiatabhängigen Patienten unter stabiler Substitutionstherapie mit Methadon (Petrakis et al. 2000) oder Buprenorphin (George et al. 2000). Dieser rückfallprophylaktische Effekt von Disulfiram war auch noch ein Jahr nach Ende der Therapie nachweisbar (Carroll et al. 2000). Der Effekt kann durch kognitiv-behaviorale Therapie verstärkt werden, wie eine Studie an Patienten mit monosymptomatischer Kokainabhängigkeit belegt (Carroll et al. 2004).

GABAerg wirksame Medikamente

Drei wesentliche Argumente sprechen für den Einsatz GABAerger Pharmaka zur Behandlung der Kokainabhängigkeit:

1. die Inhibition dopaminerger Neurone durch die Einfluss inhibitorischer präsynaptischer $GABA_A$-Rezeptoren im Nucleus accumbens,

2. die Veränderung der Dichte und Zusammensetzung von $GABA_A$-Rezeptoren nach chronischer Kokaingabe,
3. die Inhibition u. a. der lokomotorischen Kokaineffekte durch die GABA-agonistische Substanz Vigabatrin (Sofuoglu u. Kosten 2005).

Eine Reihe von GABAerg wirksamen Medikamenten wurde in der Behandlung der Kokainabhängigkeit untersucht. **Valproat** verringerte in zwei kleinen offenen Studien in Dosen, die eine Erhöhung des Plasmaspiegels > 50 µg/ml bewirkten, das Kokainverlangen und den Kokainkonsum (Halikas et al. 2001; Myrick et al. 2001). Doppelblinde Therapiestudien liegen jedoch bis jetzt nicht vor.

Das ebenfalls GABA-agonistische Antiepileptikum **Topiramat** führte in einer 12-wöchigen, doppelblinden Studie zu einer deutlichen Zunahme abstinenter Kokainkonsumenten (Kampman et al. 2004). Problematisch ist bei dieser Substanz jedoch die langsame Aufdosierungsphase von bis zu acht Wochen, bis die therapeutische Zieldosis von 200 mg/d erreicht ist. Auch der $GABA_1$-Transportinhibitor **Tiagabin** erhöhte in einer täglichen Dosis von 12 mg oder 24 mg in einer kleinen, doppelblinden Pilotstudie die Anzahl der abstinenten kokainabhängigen Patienten (Gonzalez et al. 2003). Initiale positive Befunde des Antiepileptikums **Gabapentin** konnten in einer weiteren doppelblinden Untersuchung an kokainabhängigen Patienten nicht bestätigt werden (Hart et al. 2004).

Für einen positiven Einfluss GABAerger Substanzen sprechen auch die positiven Daten aus der Behandlungsstudie mit dem nichtselektiven $GABA_B$-Agonisten **Baclofen.** In einer doppelblinden Untersuchung reduzierte Baclofen den Kokainkonsum insbesondere in der Gruppe der schwerer abhängigen Patienten deutlich (Shoptaw et al. 2003).

Box

Insbesondere Tiagabin, Topiramat und Baclofen stellen Erfolg versprechende Substanzen zur Behandlung der Kokainabhängigkeit dar, deren Effektivität und Verträglichkeit jedoch vor einer generellen Therapieempfehlung in größeren Stichproben untersucht werden sollte.

Weitere Substanzen

Progesteron ist eine weitere interessante Substanz, welche in Zukunft möglicherweise eine wichtige Rolle in der Behandlung der Kokainabhängigkeit haben könnte. Neben genomischen Effekten besitzt Progesteron positive allosterische Effekte an $GABA_A$-Rezeptoren, negative modulatorische Effekte an NMDA-Rezeptoren und antagonistische Effekte an σ_1-Rezeptoren. Progesteron konnte in zwei experimentellen Untersuchungen sowohl einige kokainvermittelte positive Effekte als auch den Anstieg des diastolischen Blutdrucks vermindern (Sofuoglu et al. 2002, 2004).

Interessanterweise wies auch das die Glutamatwirkung verstärkende **Modafinil** in einer doppelblinden, randomisierten Untersuchung an kokainabhängigen Patienten eine rückfallprophylaktische Wirkung auf (Dackis et al. 2005).

Im Hinblick auf die vasokonstriktorischen Nebenwirkungen von Kokain sind kleinere Untersuchungen zu den potenziell therapeutischen Effekten von β-Adrenozeptorantagonisten und Vasodilatatoren durchgeführt worden. Obwohl der nichtselektive β-Adrenozeptorantagonist **Propranolol** keinen generell rückfallprophylaktischen Effekt in einer Gruppe kokainabhängiger Patienten aufwies, konnte eine Erhöhung der Anzahl drogenfreier Urine in der Gruppe mit schweren Kokainentzugssymptomen nachgewiesen werden (Kampman et al. 2001). Die therapeutische Gabe des Calciumantagonisten **Isradipin** führte in einer SPECT-Untersuchung zu einer Reversion hypoperfundierter Hirnareale bei Kokainkonsumenten (Gottschalk u. Kosten 2002). In einer anderen Untersuchung konnte eine Ischämie-präventive Wirkung nachgewiesen werden (Johnson et al. 1998).

39.19.3 Immuntherapien

Hinsichtlich der sehr hohen Rückfallraten kokainabhängiger Patienten sind in den letzten Jahren auch immunologische Strategien auf ihre Wirksamkeit untersucht worden. Eine **aktive Immunisierung** gegenüber Kokain mit einem Impfstoff der zweiten Generation konnte in einem Rattenmodell eine Reihe von typischen Kokainwirkungen aufheben (Carrera et al. 2001). Eine erste Untersuchung eines weiterentwickelten Impfstoffs an einer Gruppe von zehn freiwilligen kokainabhängigen Patienten legt eine rückfallprophylaktische Wirkung über einen Zeitraum von sechs Monaten nahe (Martell et al. 2005). Die Ergebnisse weiterer kontrollierter, randomisiert-doppelblinder Untersuchungen bleiben jedoch auch im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit der verwendeten Impfstoffe abzuwarten.

39.20 Behandlung des Amphetaminentzugssyndroms und der Amphetaminabhängigkeit

39.20.1 Postakutbehandlung

Ein Amphetaminentzug kann sich einerseits durch starkes Amphetaminverlangen, andererseits durch Abgeschlagenheit, Irritierbarkeit und eine depressiv-ängstli-

che Symptomatik äußern. Er kann mehrere Wochen anhalten, sodass – in Analogie zur Kokainabhängigkeit – die Entzugsbehandlung schlecht von der rückfallprophylaktischen Behandlung abgegrenzt werden kann. Die derzeitigen AMWF-Leitlinien empfehlen im Amphetaminentzug den Einsatz **trizyklischer Antidepressiva** (Thomasius et al. 2004).

Obwohl die therapeutische Gabe von **Imipramin** im Rahmen einer offenen Behandlungsstudie die Therapietreue verbesserte, war die Intervention nicht in der Lage, Symptome wie Amphetamin-Craving, Depressivität oder auch die Anzahl der drogenfreien Urine zu verbessern (Galloway et al. 1996). Möglicherweise bieten die neueren Substanzen **Venlafaxin** oder **Duloxetin** insbesondere in höheren, auch dopaminerg wirksamen Dosierungen bei einer depressiven Symptomatik in Ergänzung zu Imipramin eine erweiterte Behandlungsoption dar. Untersuchungen hierzu stehen jedoch noch aus.

Die Datenlage zur rückfallprophylaktischen Behandlung bei Stimulanzienabhängigkeit ist angesichts des weltweiten Problems als völlig unbefriedigend zu bezeichnen (Vocci u. Ling 2005). Vielfach werden in der Praxis Behandlungsstrategien angewandt, die auf den Erkenntnissen zur Behandlung der Kokainabhängigkeit beruhen. Aktuell werden daher mit Unterstützung des *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) einige Substanzen untersucht. Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen werden im Folgenden zusammengefasst.

39.20.2 Bisher untersuchte Einzelsubstanzen

In Analogie zur Methadonsubstitution bei opiatabhängigen Patienten wurde eine Substitutionsbehandlung mit retardierten Amphetaminen bei Methamphetaminabhängigkeit untersucht (Grabowski et al. 2004b).

Die meisten publizierten Studien stellen offene Behandlungsstudien dar und besitzen aufgrund der kleinen Fallzahlen eine schlechte Aussagekraft. Eine Studie mit 20 Patienten zeigte eine gute Verträglichkeit von **retardiertem D-Amphetamin**, ohne dass bei der kleinen Fallzahl positive Effekte auf Therapietreue und Drogenabstinenz abgebildet wurden (Shearer et al. 2001). Größere doppelblinde Untersuchungen sollten noch durchgeführt werden, bevor eine Beurteilung über die Wirksamkeit der »Substitutionstherapie« getroffen werden kann.

Imipramin verbesserte in einer kleinen, offenen Behandlungsstudie die Therapietreue der betroffenen Patienten deutlich, ohne jedoch den Drogenkonsum zu verändern (Galloway et al. 1996).

Die Gabe von **Sertralin** verschlechterte die Therapietreue in einer Gruppe methamphetaminabhängiger Patienten (Shoptaw et al. 2006); der therapeutische Einsatz von SSRI in der Rückfallprophylaxe der Methamphetaminabhängigkeit sollte daher kritisch hinterfragt werden. **Fluoxetin** erwies sich in einer kleineren randomisierten Untersuchung nicht wirksamer als Plazebo (Batki et al. 2000). Auch die therapeutische Gabe des 5-HT_3-Antagonisten **Ondansetron** veränderte das Konsummuster bei amphetaminabhängigen Patienten nicht.

Mit der GABAerg wirksamen Substanz **Vigabatrin** steht nach den Ergebnissen einer kleinen Pilotstudie eine sichere und verträgliche Substanz zur Behandlung einer Methamphetaminabhängigkeit zur Verfügung (Brodie et al. 2005).

Zwei weitere interessante Substanzen, **Modafinil** und **Bupropion**, werden zum gegenwärtigem Zeitpunkt auf ihre Wirksamkeit in der Behandlung der Methamphetaminabhängigkeit untersucht; die Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht (Vocci u. Ling 2005).

Box

In der Postakutbehandlung der Amphetaminabhängigkeit kann keine spezifische Substanz eindeutig empfohlen werden.

Literatur

APA (1995) Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. American Psychiatric Association, Washington, DC

Batki SL, Moon J, Delucchi K et al (2000) Methamphetamine quantitative urine concentrations during a controlled trial of fluoxetine treatment. Preliminary analysis. Ann NY Acad Sci 909: 260–263

Beresford TP, Clapp L, Martin B, Wiberg JL, Alfers J, Beresford HF (2005) Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. J Clin Psychopharmacol 25: 363–366

Brodie JD, Figueroa E, Laska EM , Dewey SL (2005) Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. Synapse 55: 122–125

Carrera MR, Ashley JA, Wirsching P, Koob GF, Janda KD (2001) A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. Proc Natl Acad Sci USA 98: 1988–1992

Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Frankforter TL, Rounsaville BJ (2000) One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. Addiction 95: 1335–1349

Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J, Rounsaville BJ (2004) Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 61: 264–272

Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP (2005) A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. Neuropsychopharmacology 30: 205–211

Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH (2001) Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. Brain Res Brain Res Rev 36: 1–22

DHS (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen) (2005) Jahrbuch Sucht 2006. Neuland-Verlagsgesellschaft, Geesthacht

Galloway GP, Newmeyer J, Knapp T, Stalcup SA, Smith D (1996) A controlled trial of imipramine for the treatment of methamphetamine dependence. J Subst Abuse Treat 13: 493–497

Gawin FH, Kleber HD (1986) Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations. Arch Gen Psychiatry 43: 107–113
Gawin FH, Kleber HD, Byck R, Rounsaville BJ, Kosten TR, Jatlow PI, Morgan C (1989) Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. Arch Gen Psychiatry 46: 117–121
George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TR, Schottenfeld RS (2000) Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. Biol Psychiatry 47: 1080–1086
Gold MS, Miller NS, Jonas J (1997) Cocaine (and crack). In: Lowinson JH, Ruiz P, Millmann R (eds) Vol. 3.ed Substance abuse: a comprehensive textbook. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp 222–235
Gonzalez G, Sevarino K, Sofuoglu M et al (2003) Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. Addiction 98: 1625–1632
Gottschalk PC, Kosten TR (2002) Isradipine enhancement of cerebral blood flow in abstinent cocaine abusers with and without chronic perfusion deficits. Am J Addict 11: 200–208
Grabowski J, Rhoades H, Stotts A et al (2004a) Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials. Neuropsychopharmacology 29: 969–981
Grabowski J, Shearer J, Merrill J, Negus SS (2004b) Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. Addict Behav 29: 1439–1464
Halikas JA, Center BA, Pearson VL, Carlson GA, Crea F (2001) A pilot, open clinical study of depakote in the treatment of cocaine abuse. Hum Psychopharmacol 16: 257–264
Hart CL, Ward AS, Collins ED, Haney M, Foltin RW (2004) Gabapentin maintenance decreases smoked cocaine-related subjective effects, but not self-administration by humans. Drug Alcohol Depend 73: 279–287
Honderick T, Williams D, Seaberg D, Wears R (2003) A prospective, randomized, controlled trial of benzodiazepines and nitroglycerine or nitroglycerine alone in the treatment of cocaine-associated acute coronary syndromes. Am J Emerg Med 21: 39–42
Hyman SE (2005) Addiction: a disease of learning and memory. Am J Psychiatry 162: 1414–1422
Johnson B, Barron B, Fang B et al (1998) Isradipine prevents global and regional cocaine-induced changes in brain blood flow: a preliminary study. Psychopharmacology (Berl) 136: 335–341
Kalivas PW, Volkow ND (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. Am J Psychiatry 162: 1403–1413
Kalivas PW, Volkow N, Seamans J (2005) Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. Neuron 45: 647–650
Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney F et al (2001) Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. Drug Alcohol Depend 63: 69–78
Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, O'Brien CP (2004) A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 75: 233–240
Kraus L, Augustin R (2001) Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000. Sucht 47: 1–88
Lima MS, Reisser AA, Soares BG, Farrell M (2003) Antidepressants for cocaine dependence. Cochrane Database Syst Rev 2: CD002950
Martell BA, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten TR (2005) Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. Biol Psychiatry 58: 158–164
Maxwell JC (2005) Emerging research on methamphetamine. Curr Opin Psychiatry 18: 235–242
McKay JR, Lynch KG, Shepard DS, Pettinati HM (2005) The effectiveness of telephone-based continuing care for alcohol and cocaine dependence: 24-month outcomes. Arch Gen Psychiatry 62: 199–207
Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcom R, Measom M (2001) Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. J Psychoactive Drugs 33: 283–287
Osterloh J (1993) Testing for drugs of abuse. Pharmacokinetic considerations for cocaine in urine. Clin Pharmacokinet 24: 355–361
Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, Gordon LT, McCance-Katz EF, Frankforter T, Rounsaville BJ (2000) Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. Addiction 95: 219–228
Petry NM, Peirce JM, Stitzer ML et al (2005) Effect of prize-based incentives on outcomes in stimulant abusers in outpatient psychosocial treatment programs: a national drug abuse treatment clinical trials network study. Arch Gen Psychiatry 62: 1148–1156
Poling J, Oliveto A, Petry N et al (2006) Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. Arch Gen Psychiatry 63: 219–228
Rush CR, Stoops WW, Wagner FP, Hays LR , Glaser PE (2004) Alprazolam attenuates the behavioral effects of D-amphetamine in humans. J Clin Psychopharmacol 24: 410–420
Schubiner H, Saules KK, Arfken CL et al (2002) Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. Exp Clin Psychopharmacol 10: 286–294
Shearer J, Wodak A, Mattick RP, Van Beek I, Lewis J, Hall W, Dolan K (2001) Pilot randomized controlled study of dexamphetamine substitution for amphetamine dependence. Addiction 96: 1289–1296
Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, Charuvastra VC, Ling W (2003) Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. J Clin Psychiatry 64: 1440–1448
Shoptaw S, Huber A, Peck J et al (2006) Randomized, placebo-controlled trial of sertraline and contingency management for the treatment of methamphetamine dependence. Drug Alcohol Depend 18: 18
Sofuoglu M, Kosten TR (2005) Novel approaches to the treatment of cocaine addiction. CNS Drugs 19: 13–25
Sofuoglu M, Babb DA, Hatsukami DK (2002) Effects of progesterone treatment on smoked cocaine response in women. Pharmacol Biochem Behav 72: 431–435
Sofuoglu M, Mitchell E, Kosten TR (2004) Effects of progesterone treatment on cocaine responses in male and female cocaine users. Pharmacol Biochem Behav 78: 699–705
Thomasius R, Gouzoulis-Mayfrank E, Karus C et al (2004) AWMF-Behandlungsleitlinie: Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain, Amphetamine, Ecstasy- und Halluzinogene. Fortschr Neurol Psychiatr 72: 679–695
Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Fohr J et al (2007) A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. Am J Psychiatry 164: 160–162
Uhl GR, Hall FS, Sora I (2002) Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. Mol Psychiatry 7: 21–26
Vocci F, Ling W (2005) Medications development: successes and challenges. Pharmacol Ther 108: 94–108
Weinstein SP, Gottheil E, Sterling RC (1997) Randomized comparison of intensive outpatient vs. individual therapy for cocaine abusers. J Addict Dis 16: 41–56

Halluzinogene

Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank

39.21 Überblick

Verschiedene halluzinogene Substanzen, wie z. B. Meskalin, Psilocybin, Dimethyltryptamin und Skopolamin, kommen weltweit in mehreren Pflanzenarten vor. Sie rufen beim Menschen intensive und komplexe qualitative Veränderungen des Bewusstseins hervor, die affektive, kognitive und Wahrnehmungsvorgänge erfassen und häufig transzendentale sowie kosmisch-mystische Erfahrungen beinhalten. Als Synonyme für den Terminus »Halluzinogene« werden häufig die weiter gefassten Begriffe »Psychedelika«, »Psychotomimetika« und »bewusstseinserweiternde« Substanzen angewandt.

Der Gebrauch halluzinogener Pflanzen im Rahmen von religiösen Zeremonien und für medizinische Heilungszwecke hat weltweit eine lange Tradition. Das möglicherweise älteste Zeugnis hiervon war der altindische Soma-Kult, der in den heiligen Hymnen des Rigveda, des frühesten literarischen Zeugnisses des Hinduismus, festgehalten wurde. Bei Soma, der zur Gottheit erhobenen Rauschdroge der Altinder, handelte es sich nach ethnobotanischen Forschungsarbeiten aus den 1960-er Jahren wahrscheinlich um *Amanita muscaria*, den Fliegenpilz.

Von zahlreichen bekannten Halluzinogenen können im Folgenden nur die wichtigsten bzw. klinisch relevanten, in der Natur vorkommenden oder synthetischen Substanzen besprochen werden. Diese sind in ◘ Tab. 39.7 zusammengefasst und in ◘ Abb. 39.4 mit den chemischen Formeln typischer Repräsentanten abgebildet.

Klassische Halluzinogene (Halluzinogene 1. Ordnung nach H. Leuner, 1981) rufen bei üblicher Dosierung einen rein qualitativ veränderten Bewusstseinszustand ohne Vigilanzminderung hervor. Zu den klassischen Halluzinogenen gehören

- Meskalin,
- Lysergsäurediethylamid (LSD),
- Dimethyltryptamin (DMT) und
- Psilocybin, welches meistens in seiner natürlich vorkommenden Form konsumiert wird (Psilocybinpilze als »biogene Droge«).

◘ **Tab. 39.7.** Halluzinogene – Übersicht

Substanzgruppe	Auswahl Einzelsubstanzen	Vorkommen, Präparationen	Pharmakologische Mechanismen	Psychotrope Effekte
Klassische Halluzinogene (Halluzinogene 1. Ordnung)				
Indolderivate	LSD	Synthetisch, oral	Direkt serotonerg (partieller Agonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor)	»Bewusstseinserweiternd«: Veränderungen des Zeiterlebens, assoziative Lockerung, Wahrnehmungsveränderungen, Halluzinationen, Synästhesien, abnorme Bedeutungserlebnisse, Depersonalisation, Derealisation, affektive Veränderungen
	Psilocybin	Pilze, oral		
	DMT	Schlingpflanzen (*Ayahuasca*), oral		
Phenylethylaminderivate	Meskalin	Kakteen oder synthetisch, oral		
	2-CB	Synthetisch, oral		
	DOM	Synthetisch, oral		
	DOB u. a.	Synthetisch, oral		
Atypische Halluzinogene (Halluzinogene 2. Ordnung)				
»Dissoziative« Anästhetika	PCP, Ketamin	Synthetisch, oral, i.v.	Antiglutamaterg (Antagonismus am NMDA-Rezeptor)	Wie Halluzinogene 1. Ordnung, zusätzlich Vigilanzminderung, Orientierungsstörungen
Tropanalkaloide	Atropin, Hyoscyamin, Skopolamin	Blütenpflanzen: Tollkirsche (*Atropa belladonna*), Stechapfel (*Datura*), Engelstrompete (*Brugmansia*), Bilsenkraut (*Hyoscyamus*) u. a., oral	anticholinerg	
	Ibotensäure, Muskimol	Pilze: Fliegenpilz (*Amanita*) u. a., oral	GABAerg	
Salvinorin A		*Salvia divinorum* (Wahrsagesalbei)	Agonismus am κ-Opioidrezeptor	

LSD Lysergsäurediethylamid, *DMT* Dimethyltryptamin, *2-CB* 4-Brom-2,5-dimethoxyphenylethylamin, *DOM* 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin, *DOB* 2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin, *PCP* Phencyclidin

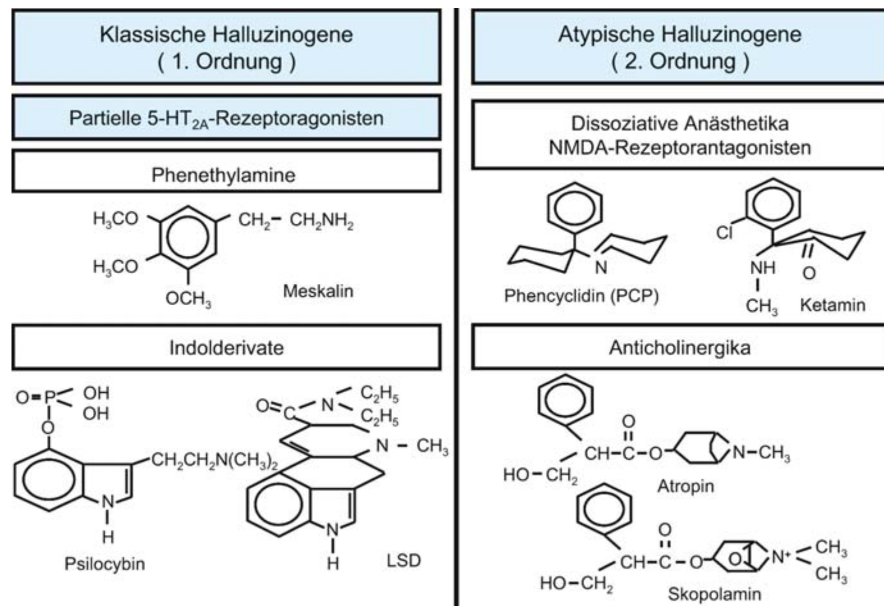


Abb. 39.4. Repräsentanten halluzinogener Stoffgruppen (Auswahl)

LSD, DMT und Psilocybin sind als Indolderivate mit dem endogenen Transmitter Serotonin (5-HT) chemisch verwandt. Meskalin ist als Phenylethylaminderivat mit den Katecholaminen, wie z. B. Adrenalin, verwandt. Der partielle Agonismus an postsynaptischen $5\text{-}HT_{2A}$-Rezeptoren wird als der entscheidende pharmakologische Mechanismus sowohl der Indol- als auch der Phenylethylaminhalluzinogene erachtet (Aghajanian u. Marek 1999; Abraham et al. 2002).

LSD wirkt in sehr niedrigen Dosierungen von 50–300 µg und wird oral in Form von »Trips« eingenommen. Die Konzentration von Psilocybin in den Pilzen (*magic mushrooms*) variiert. Üblicherweise werden 3–8 Pilze eingenommen (das entspricht ca. 10–20 mg Psilocybin), um einen psychedelischen Zustand zu erleben. Die Effekte von LSD und Meskalin klingen erst nach 8–12 h ab, während der Psilocybinrausch mit 3–6 h deutlich kürzer ist.

Körperliche Gewöhnung und Toleranz mit Dosissteigerung treten bei Halluzinogenen nicht auf. Auch die psychische Gewöhnung ist eher gering (Abraham et al. 1996; Pechnick u. Ungerleider 2004).

Atypische Halluzinogene (Halluzinogene 2. Ordnung nach H. Leuner, 1981) unterscheiden sich von den klassischen dadurch, dass sie selbst bei üblichen Dosierungen neben der qualitativen Bewusstseinsveränderung auch dämpfende und sedierende Effekte bzw. eine Vigilanzminderung hervorrufen. Zu den atypischen Halluzinogenen gehören

- verschiedene Pflanzen (biogene Drogen), wie z. B. Fliegenpilze, Wahrsagesalbei oder bestimmte Nachtschattengewächse (z. B. Stechapfel, Engelstrompete u. a.), aber auch
- synthetische Substanzen und Medikamente wie z. B. Phencyclidin (PCP) und Ketamin.

Fliegenpilze enthalten als wirksame Bestandteile Ibotensäure und das Alkaloid Muskimol. Für deren Wirkungen werden GABAerge Mechanismen verantwortlich gemacht. Die verschiedenen Arten von Nachtschattengewächsen (Solanaceae) enthalten Tropanalkaloide, insbesondere Atropin, Hyoscyamin und Skopolamin. Somit sind die anticholinergen Eigenschaften entscheidend für die Wirkungen der Solanaceae. Auch synthetische anticholinerge Medikamente (Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden oder Trihexyphenidyl) können bei Dosierungen, die nur leicht über der therapeutischen Dosis liegen, halluzinogen wirken. Phencyclidin und Ketamin sind kompetitive Antagonisten an Glutamat-NMDA-Rezeptoren. Schließlich wirkt Salvinorin A, der Inhaltsstoff des Wahrsagesalbeis (*Salvia divinorum*, *magic mint*), als Agonist an κ-Opioidrezeptoren.

Hinsichtlich der Häufigkeit des Drogenkonsums können **Halluzinogenkonsumenten** in

- »Probierer«,
- gelegentliche User und
- regelmäßige, aber kontrollierte User

unterteilt werden. Konsumenten mit einem deutlichem Suchtverhalten (Halluzinogeneinnahme mehrfach in der Woche bis täglich) sind vergleichsweise selten. Mischkonsum von Halluzinogenen, Cannabis, Ecstasy und Stimulanzien ist die Regel.

Box

Die Halluzinogene besitzen kein physisches und ein im Allgemeinen mäßig starkes, psychisches Abhängigkeitspotenzial.

39.22 Intoxikation

Grundsätzlich sind die Effekte der verschiedenen klassischen Halluzinogene qualitativ ähnlich, sie können jedoch interindividuell und sogar intraindividuell von Mal zu Mal sehr unterschiedlich ausfallen. Im Halluzinogenrausch ist das Zeiterleben deutlich verändert, Umwelt und die eigene Person werden auf eine besondere, traumartige Weise erlebt, es kommt zu Entgrenzungs- und Verschmelzungserlebnissen, die angenehm bis ekstatisch, oder aber auch angstvoll erlebt werden können. Die Affektivität ist stark verändert, wobei Glücksgefühle, manchmal aber auch Traurigkeit, Angst und rasch wechselnde Affekte erlebt werden. Das Verhalten kann explorativ oder in sich gekehrt sein. Optische Wahrnehmungsveränderungen und Halluzinationen gehören zu den typischen Phänomenen des Halluzinogenrauschs. Verändertes Körperempfinden und akustische Wahrnehmungsveränderungen sowie gelegentlich Körperhalluzinationen und akustische Halluzinationen gehören auch zu dem Spektrum der psychotropen Effekte (Gouzoulis-Mayfrank et al. 1998, 1999). Bei den atypischen Halluzinogenen kommt die Vigilanzminderung hinzu.

Die **somatischen Begleiteffekte** sind bei klassischen Halluzinogenen relativ gering ausgeprägt. Es kommt zu einer deutlichen Pupillenerweiterung und zu eher leichten Anstiegen von Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur. Zu Beginn des Rauscherlebnisses können Übelkeit und Brechreiz auftreten (Pechnick u. Ungerleider 2004). Schwer wiegende somatische Komplikationen sind bei den klassischen Halluzinogenen (z. B. LSD oder Psilocybinpilzen) selbst bei Überdosierungen nicht zu befürchten. Hingegen sind die Überdosierungen bei atypischen Halluzinogenen (z. B. Fliegenpilze, Engelstrompete) durchaus kritisch: Es kann zu Bewusstseinstrübungen, Orientierungsstörungen und deliranten Symptomen sowie zu ausgeprägten und potenziell lebensgefährlichen vegetativen Begleiterscheinungen kommen. Im Extremfall können nach Einnahme von Pflanzenteilen oder Trinken von Teezubereitungen von Nachtschattengewächsen Bewusstlosigkeit und Koma mit Atemlähmung eintreten (Seeger 1996).

Im Regelfall werden die psychotropen Effekte der Halluzinogene im Bewusstsein ihrer artifiziellen Natur erlebt, d. h. es ist ein »reflektierender Ich-Rest« vorhanden. Manchmal, insbesondere bei höheren Dosierungen, kann jedoch die kritische Distanz zum Erlebten nicht mehr aufrechterhalten werden. In diesen Fällen kann es über ein abnormes Bedeutungserleben zu wahnhaften Situationsumdeutungen und somit zu einem psychotischen Rauschverlauf mit Angst und Agitation kommen (**Bad- oder Horrortrip**). Ein psychotischer Rauschverlauf wird nach ICD-10 als akute Intoxikation mit Delir bzw. mit Wahrnehmungsstörungen klassifiziert (▫ Tab. 39.8). Diese ist per definitionem durch die Dauer der pharmakologischen Wirkung der jeweiligen Substanz limitiert (z. B. bei Psilocybin bis 6 h, bei LSD bis 24 h).

Es ist davon auszugehen, dass die meisten psychotischen Rauschverläufe unter den Konsumenten abgefangen werden und nie in ärztliche Behandlung gelangen. Die wenigen Fälle, die in ärztliche Behandlung gelangen, sind in der Regel durch Abschirmung, sichere Umgebung und beruhigendes Gespräch (*talking down*) beherrschbar. Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichen, können vorübergehend **Benzodiazepine** eingesetzt werden, vorausgesetzt, es liegt weder Vigilanzminderung vor noch gibt es einen Hinweis auf Einnahme atypischer Halluzinogene (ansonsten besteht die Gefahr der Kumulation atemdepressiver Effekte).

Box

Entgegen verbreiteter Praxis und gelegentlicher Empfehlungen sind Antipsychotika bei psychotischen Rauschverläufen nicht indiziert, da sie selten wirksam sind und häufiger zu einer Zunahme der dysphorischen Reaktion und der Angst führen (Thomasius u. Gouzoulis-Mayfrank 2004).

39.23 Langzeitfolgen

Die **psychiatrischen Komplikationen** des Halluzinogenkonsums sind in ▫ Tab. 39.8 zusammengefasst. Über die psychotischen Rauschverläufe hinaus kann es bei regelmäßigem Konsum zu drogeninduzierten Psychosen von mehrwöchiger Dauer kommen. Hierbei tritt die psychotische Symptomatik in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Konsum auf (nach ICD-10-Kriterien in der Regel innerhalb von 48 h) und muss längstens ein halbes Jahr nach dem letzten Konsum vollständig abgeklungen sein. Drogeninduzierte Psychosen weisen häufig deutliche affektive Anteile in der Symptomatik auf. Letztlich ist jedoch allein aus dem psychopathologischen Querschnittsbild eine schizophrene oder schizoaffektive Störung differenzialdiagnostisch schwer abzugrenzen. Als Medikamente der ersten Wahl werden **Antipsychotika** gegeben; deren Wirksamkeit ist jedoch bei drogeninduzierten Psychosen häufig unzureichend. In diesen Fällen werden **Lithium** und vorübergehend **Benzodiazepine** empfohlen. Bei Therapieresistenz sollte eine **Elektrokrampftherapie** erwogen werden, zumal sie in der Vergangenheit als die wirksamste Behandlung bei drogeninduzierten Psychosen beschrieben wurde (Abraham et al. 1996).

Wenn bei einem Halluzinogenkonsumenten die psychotische Symptomatik über ein halbes Jahr nach der letzten Drogeneinnahme persistiert und/oder trotz längerfristiger Abstinenz im weiteren Verlauf psychotische

Tab. 39.8. Psychiatrische Komplikationen durch Halluzinogene. (Mod. nach Gouzoulis-Mayfrank 2007)

Komplikation	Kodierung nach ICD-10	Beschreibung	Dauer	Behandlungsempfehlung
Psychotischer Rauschverlauf Auch bei vereinzeltem oder gar einmaligem Halluzinogenkonsum möglich Unterform: Panikreaktion: Horror- oder Bad-Trip	F16.03/F16.04 (akute Intoxikation mit Delir/mit Wahrnehmungsstörungen)	Verlust der Ich-Kontrolle, evtl. mit Halluzinationen und Wahn	Entsprechend der pharmakologischen Eigenschaften jeder Substanz (z. B. Psilocybin 3–4 h, LSD bis 24 h)	*Talking down* Keine AP, da nicht effektiv bzw. durch AP Verstärkung unangenehmer und Angst erregender Erlebnisse Evtl. Benzodiazepine
Induzierte Psychosen In der Regel bei chronischem Konsum	F16.50/F16.51/F16.52/F16.53 (psychotische Störung schizophreniform/vorwiegend wahnhaft/vorwiegend halluzinatorisch/vorwiegend polymorph)	Oft paranoid-halluzinatorisch, oft deutliche affektive Anteile (schizoaffektive Prägung), Vulnerabilität ursächlich vermutet	Tage bis wenige Wochen, seltener Monate	AP vorsichtig einsetzen, Mitteilungen über Effektivität widersprüchlich, wahrscheinlich durch biologische Inhomogenität bedingt; AP oft unwirksam Benzodiazepine zeitlich limitiert erwägen Lithium und EKT erwägen (gute Erfolge wiederholt beschrieben)
Flashback (Echopsychose) Zeitlich limitiert und mit mittlerer Frequenz und Intensität: häufig, auch bei vereinzeltem oder gar einmaligem Halluzinogenkonsum möglich Lang andauernd und deutlich behindernd: selten, i. d. R. bei chronischem Konsum	F16.70 (Nachhallzustände)	Phänomene wie im Halluzinogenrausch (komplett oder partiell) Vulnerabilität ursächlich vermutet	Jeweils Sekunden bis Minuten Auftreten: Wochen bis Monate (selten noch Jahre) nach letztem Konsum	Drogenabstinenz Keine AP! Exazerbation der Symptomatik bei typischen **und** atypischen AP wiederholt beschrieben Benzodiazepine oft wirksam Einzelne Fallbeschreibungen über Erfolge mit SSRI (z. B. Sertralin), Clonidin und Opiatantagonisten (Naltrexon) – Wirkungsmechanismus unklar

AP Antipsychotika, *EKT* Elektrokrampftherapie

Rezidive auftreten, ist nicht mehr von einer drogeninduzierten Psychose, sondern von einer **Komorbidität** des Drogenmissbrauchs **mit einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis** auszugehen (Doppeldiagnose). Ob in solchen Fällen durch den Halluzinogenkonsum eine schizophrene Psychose de novo induziert bzw. ausgeklinkt wurde, ist unklar. Da Patienten mit der Doppeldiagnose zum Zeitpunkt der Erstmanifestation ihrer Psychose durchschnittlich jünger sind als Patienten mit »nur« einer schizophrenen Störung, geht man davon aus, dass bei Menschen mit einer hohen biologischen Vulnerabilität für eine Psychose durch den Halluzinogenkonsum eine schizophrene Psychose angestoßen werden kann, die sich ansonsten vielleicht zu einem späteren Zeitpunkt manifestiert hätte. Allerdings gibt es Hinweise, dass Patienten mit einer schizophrenen Störung auch eine hohe biologische Vulnerabilität für die Entwicklung einer Suchtstörung aufweisen (Chambers et al. 2001). Letztlich sind die kausalen Zusammenhänge komplex und keinesfalls unidirektional zu verstehen (Übersicht in Gouzoulis-Mayfrank 2007). Bei schizophrenen Psychosen mit komorbidem Drogenmissbrauch (Doppeldiagnose) sind **atypische Antipsychotika** die Behandlung der ersten Wahl (Gouzoulis-Mayfrank 2007).

Eine weitere Komplikation des Halluzinogenkonsums stellen die sog. **Flashbacks oder Echopsychosen** bzw. persistierende Wahrnehmungsstörungen dar, bei denen nach einem freien Intervall von Wochen bis Monaten nach dem letzten Rauscherlebnis die psychischen Phänomene des Rauschs ohne erneute Substanzeinnahme für Sekunden bis Minuten, oder aber – in selteneren Fällen – andauernd wieder auftreten (Abraham et al. 1996; Pechnick u. Ungerleider 2004).

Bei Echopsychosen (Flashbacks) sind Antipsychotika kontraindiziert, da sie regelmäßig das Zustandsbild verschlechtern (Abraham u. Mamen 1996; Morehead 1997; Abraham et al. 1996). Auch hier sind **Benzodiazepine** die nachweislich wirksamsten Substanzen (Abraham et al. 1996; Lerner et al. 2003). Bei Therapieresistenz auf Benzodiazepine oder bei stärkeren Bedenken hinsichtlich des Einsatzes von Benzodiazepinen bei einem suchtgefährdeten Patienten können versuchsweise Serotonin- oder Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, Clonidin und Opiatantagonisten (Naltrexon) eingesetzt werden. Über

die Wirksamkeit der letztgenannten Substanzen bei Flashbacks gibt es jedoch nur Einzelfallberichte bzw. kleine offene Studien (Lerner et al. 1997, 1998, 2000, 2002; Young 1997).

Literatur

Abraham HD, Mamen A (1996) LSD-like panic from risperidone in post-LSD visual disorder. J Clin Psychopharmacol 16: 238–241

Abraham HD, Aldridge AM, Gogia P (1996) The psychopharmacology of hallucinogens. Neuropsychopharmacology 14: 285–298

Abraham HD, McCann DU, Ricaurte GA (2002) Psychedelic drugs. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds) Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. American College of Neuropsychopharmacology, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp 1545–1556

Aghajanian GK, Marek GJ (1999) Serotonin and hallucinogens. Neuropsychopharmacology 21: 16S–23S

Chambers RA, Krystal JH, Self DW (2001) A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. Biol Psychiatry 50: 71–83

Gouzoulis-Mayfrank E, unter Mitarbeit von Schnell T (2007) Komorbidität Psychose und Sucht – Grundlagen und Praxis. Mit Manualen für die Psychoedukation und Verhaltenstherapie, 2. Aufl. Steinkopff, Darmstadt

Gouzoulis-Mayfrank E, Hermle L, Thelen B, Sass H (1998) History, rationale and potential of experimental hallucinogenic drug research in psychiatry. Pharmacopsychiatry 31(S2): 63–68

Gouzoulis-Mayfrank E, Thelen B, Habermeyer E et al (1999) Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and D-methamphetamine in healthy volunteers. Results of an experimental double-blind placebo-controlled study. Psychopharmacology 142: 41–50

Lerner AG, Oyefe I, Isaacs G, Sigal M (1997) Naltrexone treatment of hallucinogen persisting perception disorder. Am J Psychiatry 154: 437

Lerner AG, Finkel B, Oyffe I, Merenzon I, Sigal M (1998) Clonidine treatment for hallucinogen persisting perception disorder. Am J Psychiatry 155: 1460

Lerner AG, Gelkopf M, Oyefe I, Finkel B, Katz S, Sigal M, Weizman A (2000) LSD-induced hallucinogen persisting perception disorder treatment with clonidine: an open pilot study. Int Clin Psychopharmacol 15: 35–37

Lerner AG, Shufman E, Kodesh A, Kretzmer G, Sigal M (2002) LSD-induced hallucinogen persisting perception disorder with depressive features treated with reboxetine: case report. Isr J Psychiatry Relat Sci 39: 100–103

Lerner AG, Gelkopf M, Skladman I, Rudinski D, Nachshon H, Bleich A (2003) Clonazepam treatment of lysergic acid diethylamide-induced hallucinogen persisting perception disorder with anxiety features. Int Clin Psychopharmacol 18: 101–105

Leuner HC (1981) Halluzinogene – Psychische Grenzzustände in Forschung und Psychotherapie. Huber, Bern

Morehead DB (1997) Exacerbation of hallucinogen-persisting perception disorder with risperidone. J Clin Psychopharmacol 17: 327–328

Pechnick RN, Ungerleider JT (2004) Hallucinogens. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG (eds) Substance abuse. A comprehensive textbook, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp 313–323

Seeger R (1996) Pilzgifte. In: Forth W (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pharmakologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker, 7. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S 910–913

Thomasius R, Gouzoulis-Mayfrank E (2004) AWMF-Behandlungsleitlinie für Störungen durch Kokain, Amphetamine, Ecstasy und Halluzinogene. Fortschr Neurol Psychiatrie 72: 679–695

Young CR (1997) Sertraline treatment of hallucinogen persisting perception disorder. J Clin Psychiatry 58: 85

MDMA und andere moderne Designerdrogen

Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank

39.24 Überblick

In den 1980-er Jahren wurde die Modedroge 3,4-Methylendioxymethamphetamin als **Ecstasy** bekannt. Inzwischen ist MDMA der Prototyp und das bekannteste Mitglied einer Familie von Substanzen mit ähnlichen Wirkungen, die alle auf dem illegalen Drogenmarkt als Ecstasy gehandelt werden und als Derivate des β-Phenylethylamin chemisch sowohl mit Amphetaminstimulanzien als auch mit Phenylethylaminhalluzinogenen wie z. B. Meskalin eng verwandt sind (Abb. 39.5). Zu dieser Gruppe von Substanzen gehören neben MDMA die Muttersubstanz 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDA), das *N*-Ethylanalogon 3,4-Methylendioxyethylamphetamin (MDE) sowie das α-Ethylanalogon *N*-Methyl-1,1,3-benzodioxol-5-yl-2-butanamin (MBDB). Ecstasytabletten enthalten überwiegend MDMA oder MDE, manchmal in Kombination mit Amphetaminstimulanzien. Gelegentlich beinhalten Ecstasytabletten auch andere chemische Verbindungen wie Koffein, Halluzinogene und Schmerzmittel (Sherlock et al. 1999; Baggott et al. 2000; Cole et al. 2002).

MDMA und ähnliche Substanzen führen akut zu einer verstärkten präsynaptischen Freisetzung von Serotonin und Dopamin. Darüber hinaus wird durch die hohe Affinität zu den Serotonintransportern (SERT) die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt blockiert. Schließlich haben die Substanzen direkte agonistische Wirkungen an α_2-Adrenozeptoren, an 5-HT_2- und 5-HT_1-Serotoninrezeptoren sowie an Histamin-H_1- und Muskarin-M_1-Rezeptoren. Die führenden, für die psychotropen Effekte verantwortlichen pharmakologischen Mechanismen sind jedoch in den indirekten agonistischen, serotonergen Eigenschaften zu sehen (Abraham et al. 2002). Ecstasy wird in Form von Tabletten konsumiert, die durchschnittlich 60–100 mg MDMA oder MDMA-Analogon enthalten. Nach der oralen Einnahme setzen die Wirkungen nach etwa einer halben Stunde ein und dauern 3–6 h.

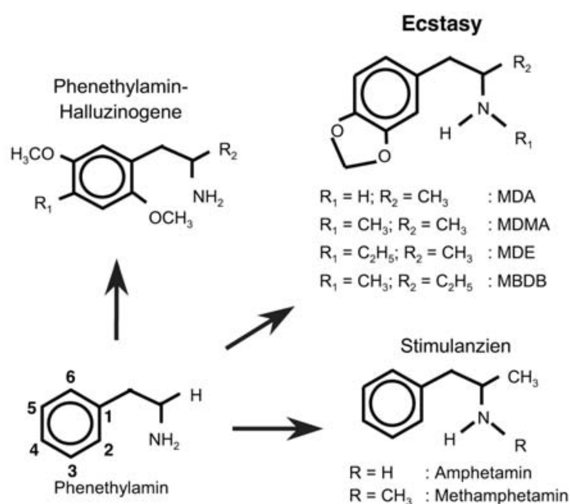


Abb. 39.5. Ecstasy (3,4-Methylendioxymethamphetamin, *MDMA*) und verwandte ringsubstituierte Methamphetaminderivate. *MDA* Methylendioxyamphetamin, *MDE* 3,4-Methylendioxyethylamphetamin, *MBDB* *N*-Methyl-1,1,3-benzodioxol-5-yl-2-butanamin

Epidemiologische Studien legen nahe, dass 4–7% der Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland Erfahrungen mit Ecstasy haben (Schuster et al. 1998; Speck u. Reimers 1999; Soellner 2005). Da der Konsum von Ecstasy eng mit der Tanzszene verbunden ist, finden sich bei regelmäßigen Besuchern von Großparties Konsumprävalenzen von über 50%. Hinsichtlich der Konsumfrequenz können die **Ecstasykonsumenten** unterteilt werden in:

- Probierer,
- gelegentliche User (Konsum zumeist bei Parties, Konzerten u. ä.),
- regelmäßige, aber kontrollierte User (typische »Wochenendkonsumenten« mit guter beruflicher und sozialer Integration) und
- Konsumenten mit deutlichem Suchtverhalten (Konsum mehrfach in der Woche bis täglich).

Letztere machen immerhin 15–20% der Konsumenten aus (Schuster et al. 1998). Polyvalenter Drogenkonsum, der neben Ecstasy vornehmlich Cannabis und Alkohol, teilweise aber auch Stimulanzien, Halluzinogene und Kokain umfasst, ist die Regel.

Box

Ecstasy besitzt kein deutliches physisches Abhängigkeitspotenzial; eine psychische Abhängigkeit kann sich jedoch zumindest bei einer Untergruppe von Konsumenten entwickeln. Bei dieser Untergruppe sind wahrscheinlich Komplikationen und psychiatrische Langzeitfolgewirkungen gehäuft zu erwarten.

Zur **Komorbidität mit anderen psychiatrischen Störungen** liegen viele Einzelfallberichte und Feldstudien vor, die eine hohe Komorbidität des Ecstasykonsums mit depressiven und Angststörungen sowie eine überzufällige Komorbidität mit psychotischen Störungen nahe legen. Dabei erscheinen die kausalen Zusammenhänge komplex, und sie sind keinesfalls unidirektional zu verstehen (Soar et al. 2001; Lieb et al. 2002; Gouzoulis-Mayfrank u. Daumann 2006a).

39.25 Intoxikation

Ecstasy führt akut meist zu einem positiven Stimmungszustand mit Entspannung, Glücksgefühlen und dem Gefühl der Nähe zu anderen Menschen (entaktogene Wirkung). Stimulierende und halluzinogen-ähnliche Nebeneffekte gehören jedoch auch zum psychotropen Wirkungsprofil (allgemeine Aktivierung, Überwachheit, Wahrnehmungsveränderungen, verändertes Bedeutungserleben) (Gouzoulis-Mayfrank et al. 1999). In der Technoszene wird Ecstasy zumindest teilweise aufgrund seiner stimulierenden, antriebssteigerndenEigenschaften konsumiert, die das Durchhalten des Tanz- und Feiermarathons ermöglichen. Die psychiatrischen Komplikationen des Ecstasykonsums sind in Tab. 39.9 zusammengefasst. Akut treten unter dem Einfluss der Substanz immer wieder dysphorisch-ängstliche Reaktionen auf. Weitere unangenehme und potenziell gefährliche Akutwirkungen lassen sich von den stimulierenden und halluzinogenen Nebeneffekten von Ecstasy ableiten (Agitiertheit, psychotische Rauschverläufe).

Bei fehlenden Studien zur Wirksamkeit pharmakologischer Behandlungen bei dysphorisch-ängstlichen Reaktionen und psychotischen Rauschverläufen (**Intoxikationspsychosen**) können aus der klinischen Erfahrung heraus am ehesten **Benzodiazepine** empfohlen werden. Konventionelle Antipsychotika werden teilweise auch empfohlen; sie sollten jedoch möglichst vermieden werden, da sie analog zu den Erfahrungen bei halluzinogeninduzierten psychotischen Rauschverläufen das Zustandsbild verschlechtern können (▶ 39.22). Antidepressiva und insbesondere SSRI sind ebenfalls in der akuten Intoxikation kontraindiziert, da sie in dieser Phase unwirksam sind und zu der Entwicklung eines gefährlichen Serotoninsyndroms (s. unten) beitragen könnten.

Die deutlichen **somatischen Begleiteffekte** während der Akutwirkung von Ecstasy lassen sich zum großen Teil vom erhöhten Sympathikotonus und einer gesteigerten zentralnervösen Erregbarkeit ableiten. Es kommt zu einer Kreislaufaktivierung mit Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, zu Pupillenerweiterung, häufig auch zu Trismus (Verspannung der Kiefermuskulatur), Bruxismus (unwillkürliches Aufeinanderbeißen der Zähne) und Mundtrockenheit. Etwas weniger häufig werden Tremor, Palpitationen, Parästhesien, Hitzewallungen oder Kälteschauer, erhöhte Kälteempfindlichkeit, Übelkeit und verschwommenes Sehen genannt. Die Regulation der Körpertemperatur wird über serotonerge Mechanismen labilisiert, und es kommt bereits unter Ruhebedingungen zu einem leichten Anstieg der Körpertemperatur (Gouzoulis-Mayfrank et al. 1999).

Tab. 39.9. Psychiatrische Komplikationen durch Ecstasy. (Mod. nach Gouzoulis-Mayfrank 2007)

Komplikation	Kodierung nach ICD-10	Beschreibung	Dauer	Behandlung
Atypischer Rauschverlauf mit Unruhe/Panikzustand	F16.8 (sonstige psychische und Verhaltensstörungen)	Agitiertheit, Ängstlichkeit, motorische und innere Unruhe	Wenige Stunden (pharmakologische Wirkdauer der Substanz)	*Talking down* Evtl. Benzodiazepine
Psychotischer Rauschverlauf	F16.03/F16.04 (akute Intoxikation mit Delir/mit Wahrnehmungsstörungen)	Verlust der Ich-Kontrolle, evtl. mit Halluzinationen und Wahn	Wenige Stunden (pharmakologische Wirkdauer der Substanz)	Analog zu halluzinogen-induzierten Störungen
Postakutsyndrom	F16.8 (sonstige psychische und Verhaltensstörungen)	Angstzustände, Schlafstörungen, Irritabilität, depressive Auslenkungen	1–7 Tage nach Ecstasykonsum	Drogenabstinenz Je nach Schweregrad evtl. vorübergehend Benzodiazepine
Induzierte depressive und Angststörungen Zumeist nach wiederholtem Konsum	F16.54 (psychotische Störung, vorwiegend depressive Symptome)	Depressive Auslenkung, Antriebsarmut, Angstzustände, Schlafstörungen, Irritabilität, **cave:** Suizidalität	Wochen bis Monate, schwer behandelbar	Drogenabstinenz SSRI
Induzierte Psychosen (zumeist nach wiederholtem Konsum)	F16.50/F16.51/F16.52/F16.53 (psychotische Störung schizophreniform/vorwiegend wahnhaft/halluzinatorisch/polymorph)	Oft schizoaffektive Prägung Vulnerabilität ursächlich vermutet	Tage bis wenige Wochen, fraglich: selten auch Monate	Analog zu halluzinogen-induzierten Störungen
Flashback (Echopsychose) Einzelfälle beschrieben	F16.70	Phänomene wie im Ecstasyrausch (komplett oder partiell) Vulnerabilität ursächlich vermutet	Jeweils Sekunden bis Minuten Auftreten: Wochen bis Monate nach letztem Konsum	Analog zu halluzinogen-induzierten Störungen

39

Box

Die deutliche Diskrepanz zwischen tiefer, subjektiver Entspannung und Ruhe einerseits, und objektiver Stimulierung mit erhöhtem Sympathikotonus andererseits ist eine Besonderheit des Ecstasyrausches.

Die **akuten somatischen Komplikationen** von Ecstasy sind, gemessen an der starken Verbreitung der Substanz, relativ selten, jedoch potenziell schwer wiegend. So wurden zahlreiche Fallberichte über schwere internistisch-neurologische Komplikationen und Todesfälle durch Ecstasy veröffentlicht (Übersicht in Green et al. 2003). Häufig handelte es sich hierbei um ein Syndrom, das der malignen Hyperthermie ähnelt und durch hohes Fieber, Rhabdomyolyse, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und Nierenversagen gekennzeichnet ist. Diese dramatische Akutkomplikation scheint unabhängig von der eingenommenen Dosis und somit idiosynkratisch geprägt zu sein. Ferner wurden kardiovaskuläre Zwischenfälle, Hirnblutungen, Krampfanfälle, inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) mit resultierender Wasserintoxikation und Hirnödem sowie teilweise fulminant verlaufende Hepatitiden beschrieben. Schließlich kann es insbesondere bei höheren Dosen und bei gleichzeitiger Medikation mit anderen serotonerg wirksamen Substanzen zum gefürchteten **serotonergen Syndrom** kommen, das durch motorische Unruhe, Verwirrtheit und Myoklonien gekennzeichnet ist.

39.26 Postakutsyndrom

Nach Abklingen der Akuteffekte und teilweise noch über die darauffolgenden zwei bis maximal sieben Tage erleben Ecstasykonsumenten häufig unangenehme **Nacheffekte**: Erschöpfung, Kopfschmerzen, Ängstlichkeit, Appetitminderung, Frösteln, Schlafstörungen, vermehrte Irritierbarkeit und traurige Verstimmung (Curran u. Travill 1997). Für diese Beschwerden wird eine Serotonindepletion im Hirngewebe nach akuter Freisetzung und Inhibition der Wiederaufnahme verantwortlich gemacht. Viele Konsumenten machen die Erfahrung, dass die unangenehmen Begleit- und Nacheffekte des Ecstasykonsums mit der Zeit und bei gehäuftem Konsum zunehmen, während die angenehmen Akutwirkungen mit der Zeit nachlassen. Dieser Gesichtspunkt mag teilweise erklären, warum regelmäßige, aber kontrollierte Konsummuster bei Ecstasy überwiegen, und der Konsum in vielen Fällen selbst limitierend ist.

39.27 Langzeitfolgen

Bei regelmäßigen Ecstasykonsumenten werden vermehrt depressive Episoden, Angststörungen und Psychosen, gelegentlich auch Flashbacks beobachtet. Da jedoch die meisten Konsumenten ein polyvalentes Konsummuster aufweisen, ist es in der Regel nicht möglich, diese Komplikationen eindeutig auf Ecstasy zurückzuführen (Übersichten in Gouzoulis-Mayfrank u. Daumann 2006a,b). Hinsichtlich der medikamentösen Behandlung dieser Störungen liegen keine kontrollierten Studien vor.

Ausgehend von Erfahrungen aus der Behandlung halluzinogeninduzierter Störungen (▶ 39.23) sollten bei induzierten Psychosen vorübergehend **Benzodiazepine** eingesetzt werden. Analog zu den Erfahrungen mit Halluzinogenen sollten Antipsychotika primär vermieden und erst bei Therapieresistenz vorsichtig versuchsweise eingesetzt werden. Schließlich sollten auch hier Lithium und als Ultima Ratio die Elektrokrampftherapie erwogen werden. Falls nach den Verlaufskriterien diagnostisch nicht mehr von einer drogeninduzierten, sondern von einer schizophrenen Psychose bei komorbidem Ecstasymissbrauch ausgegangen wird (Doppeldiagnose), sollte die Psychose nach den Richtlinien der Behandlung schizophrener Störungen mit Antipsychotika behandelt werden. Hierbei ist **atypischen Antipsychotika** der Vorzug zu geben (Übersicht in Gouzoulis-Mayfrank 2007).

Bei protrahierten induzierten Angst- oder depressiven Störungen sind in Abhängigkeit vom klinischen Zielsyndrom am ehesten Antidepressiva aus der Klasse der SSRI und vorübergehend zusätzlich sedierende Antipsychotika oder Antidepressiva indiziert. Bei Therapieresistenz kommen in Einzelfällen zeitlich limitiert auch Benzodiazepine in Frage.

Über die bereits beschriebenen Komplikationen hinaus könnten die Substanzen der Ecstasygruppe durch ihr nachgewiesenes **neurotoxisches Potenzial** eine schleichende Gefahr für eine große Zahl von Konsumenten bedeuten (Box: Experimente zur neurotoxischen Wirkung von Ecstasy).

Box

Experimente zur neurotoxischen Wirkung von Ecstasy
MDMA und MDMA-ähnliche Substanzen führen im Tierexperiment bei relativ hohen Dosen zu einer toxischen Degeneration serotonerger Axonendigungen im gesamten Gehirn. In der Konsequenz kommt es dosisabhängig zu ausgedehnten und langfristigen Abnahmen des Serotoningehalts im Hirngewebe (Ricaurte et al. 1992; Hatzidimitriou et al. 1999). Mehrere Liquor- und nuklearmedizinische Studien mit SERT-Liganden legen nahe, dass Ecstasy auch beim Menschen neurotoxisch auf das serotonerge System wirken könnte (Übersichten in Green et al. 2003; Gouzoulis-Mayfrank u. Daumann 2006a). Obwohl neuere Forschungsergebnisse für eine Reversibilität der Veränderungen nach längerer Abstinenz sprechen (Reneman et al. 2001; Thomasius et al. 2003, 2006), wären dennoch persistierende funktionelle Auswirkungen bei den Konsumenten denkbar.

Tatsächlich weisen Ecstasykonsumenten nach Studienberichten Auffälligkeiten in praktisch jedem Bereich auf, bei dem eine Regulation durch Serotonin bekannt ist oder angenommen wird (psychische und vegetative Funktionen, Schlaf, Schmerzempfinden, neuroendokrine Sekretion und kognitive Leistungen). Ob diese Auffälligkeiten in der Tat als Folge des Ecstasykonsums betrachtet werden sollten, ist derzeit bei forschungsimmanenten methodischen Problemen und inkonsistenter Datenlage noch offen. Dennoch verdichten sich die Verdachtsmomente in Richtung langfristiger ZNS-Schäden mit resultierenden, relativen Beeinträchtigungen mnestischer Funktionen in Abhängigkeit vom Ausmaß des Ecstasykonsums. Derzeit ist noch unklar, wo der Schwellendosisbereich für die Entwicklung mnestischer Störungen bei Ecstasykonsumenten liegt, welche Faktoren die individuelle Empfindlichkeit oder die Schwellendosis beeinflussen und ob die Störungen nach längerer Abstinenz reversibel sind (Übersicht: Gouzoulis-Mayfrank u. Daumann 2006a).

Literatur

Abraham HD, McCann DU, Ricaurte GA (2002) Psychedelic drugs. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds) Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. American College of Neuropsychopharmacology, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp 1545–1556

Baggott M, Heifets B, Jones RT, Mendelson J, Sferios E, Zehnder J (2000) Chemical analysis of ecstasy pills. JAMA 284: 2190

Cole JC, Bailey M, Sumnall HR, Wagstaff GF, King LA (2002) The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long-term effects. Addiction 97: 1531–1536

Curran HV, Travill RA (1997) Mood and cognitive effects of +/–3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, «ecstasy"): weekend «high" followed by mid-week low. Addiction 92: 821–831

Gouzoulis-Mayfrank E, unter Mitarbeit von Schnell T (2007) Komorbidität Psychose und Sucht – Grundlagen und Praxis. Mit Manualen für die Psychoedukation und Verhaltenstherapie, 2. Aufl. Steinkopff, Darmstadt

Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J (2006a) Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? Addiction 101: 348–361

Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J (2006b) The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. J Psychopharmacol 20: 188–193

Gouzoulis-Mayfrank E, Thelen B, Habermeyer E et al (1999) Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and D-methamphetamine in healthy volunteers. Results of an experimental double-blind placebo-controlled study. Psychopharmacology 142: 41–50

Green AR, Mechan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI (2003) The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, »ecstasy«) Pharmacol Rev 55: 463-508

Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA (1999) Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/–)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. J Neurosci 19: 5096–5107

Lieb R, Schuetz C, Pfister H, von Sydow K, Wittchen H (2002) Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. Drug Alcohol Depend 68: 195

Reneman L, Booij J, de Bruin K et al (2001) Effects of dose, sex, and long-term abstention from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. Lancet 358: 1864–1869

Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB (1992) Lasting effects of (+/–)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. J Pharmacol Exp Ther 261: 616–622

Schuster P, Lieb R, Lamertz C, Wittchen HU (1998) Is the use of ecstasy and hallucinogens increasing? Eur Addict Res 4: 75–82

Sherlock K, Wolff K, Hay AW, Conner M (1999) Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. J Accid Emerg Med 16: 194–197

Soellner R (2005) Club drug use in Germany. Subst Use Misuse 40: 1279–1293

Soar K, Turner JJD, Parrott AC (2001) Psychiatric disorders in ecstasy (MDMA) users: a literature review focusing on personal predisposition and drug history. Hum Psychopharmacol Clin Exp 16: 641–645

Speck A, Reimers S (1999) Forschungsinitiative zur zielgerichteten Ecstasy-Prävention – Repräsentativbefragung zum Drogenkonsum schleswig-holsteinischer SchülerInnen. Landesstelle gegen die Suchtgefahren für Schleswig-Holstein, Studie im Auftrag des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Schleswig-Holstein

Thomasius R, Petersen K, Buchert R et al (2003) Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. Psychopharmacology 167: 85–96

Thomasius R, Zapletalova P, Petersen K et al (2006) Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. J Psychopharmacol 20: 211–225

Nikotin

Norbert Scherbaum, Eugen Davids
und Markus Gastpar

39.28 Überblick

Mehr als 30% der Weltbevölkerung im Alter von über 15 Jahren rauchen über 6 Billionen Zigaretten pro Jahr. In den meisten Ländern sind die Männer unter den Rauchern deutlich stärker repräsentiert als die Frauen. Der Anstieg der **Raucherprävalenzen** der letzten Jahrzehnte stagniert in den Industrieländern und unter den Männern, setzt sich aber in den Entwicklungsländern und bei den Frauen fort (APA 1996; Batra 2002; Augustin et al. 2005).

Psychometrische Instrumente zur Messung der Stärke der Nikotinabhängigkeit, z. B. der *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND), erfassen neben dem Zigarettenkonsum auch Variablen des Rauchverhaltens, die mit der körperlichen Abhängigkeit verbunden zu sein scheinen (z. B. morgendliches Rauchen wegen der Entzugserscheinungen) (Heatherton et al. 1991). Die FTND-Scores korrelieren gut mit der **Abstinenzerwartung** im Rahmen einer nikotingestützten und verhaltenstherapeutisch orientierten Entwöhnungstherapie. In der Praxis bewährt es sich, neben den ICD-10-Kriterien der Abhängigkeit die Anamnese auf die folgenden Faktoren zu konzentrieren, um den Grad der Abhängigkeit und damit die Aussicht auf eine langfristige Abstinenz abzuschätzen:

- Rauchen bereits am frühen Morgen,
- Konsum von > 10 Zigaretten pro Tag,
- mehrere fehlgeschlagene Abstinenzversuche in der Vergangenheit.

Der spontane Entschluss, das Rauchen aufzugeben, resultiert bei den wenigsten Rauchern in einer langfristigen Abstinenz (schätzungsweise 1–3% nach zwölf Monaten). Auch der alleinige ärztliche Ratschlag ohne weitere Therapie führt nur bei etwa 5% aller Raucher zu einem langfristigen Rauchverzicht.

Der Wirknachweis für die **Nikotinsubstitution** wurde in zahlreichen klinischen Studien erbracht. Während die Erfolgsquoten der ausschließlichen Nikotinsubstitutionsbehandlung niedrig sind – die langfristigen Abstinenzraten (nach einem Jahr) sind zwischen 5% und 20% anzusiedeln – erzielen die Kombinationsbehandlungen aus Verhaltenstherapie und Nikotinersatztherapie (*nicotine replacement therapy*, NRT) kurzfristige Erfolgsquoten zwischen 60% und 90%. Durch die hohen Rückfallziffern v. a. in den ersten drei Monaten nach Behandlungsende betragen die langfristigen Abstinenzquoten (nach einem Jahr) allerdings i. d. R. nur noch etwa 20–25% (AHCPR 1996; APA 1996; Schmidt 2001; Pbert et al. 2004).

Bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte können im Rahmen einer Raucherentwöhnung **Depressionen** erneut auftreten, z. T. manifestieren sich Depressionen sogar erstmalig (Laje et al. 2001). Auch kann der Erfolg einer Raucherentwöhnung bei Patienten, die zu Depressionen neigen, geringer ausfallen als bei psychiatrisch unauffälligen Personen. Entsprechend sollte bei diesen Patienten eine Raucherentwöhnung unter besonderer ärztlicher Aufmerksamkeit und pharmakotherapeutisch gestützt durchgeführt werden.

39.29 Nikotin – physiologische und pharmakologische Eigenschaften

Die Tabakpflanze stammt aus Mittel- und Südamerika und wurde im 16. Jahrhundert nach Europa gebracht. Unter den etwa 4000 im Tabakrauch enthaltenen Substanzen ist Nikotin für die suchtbedingende Wirkung verantwortlich (deshalb Nikotinabhängigkeit in DSM IV bzw. Tabakabhängigkeit nach ICD-10). Nikotin ist ein toxisches Alkaloid aus den Blättern der Tabakpflanze, wo es bis zu 10% des Trockengewichts ausmachen kann. In Handelstabaken kommt es in Konzentrationen zwischen 0,3% und 3%, in bestimmten Sorten sogar bis zu 7% vor.

Die **Nikotinaufnahme** beim Rauchen ist abhängig vom Nikotingehalt und vom pH-Wert des Tabakrauchs. Das beim Verbrennen des Tabaks freigesetzte Nikotin wird über die Schleimhäute des Mundes und der Atemwege, aber auch über die Haut aufgenommen. Die dermale, orale bzw. nasale Nikotinaufnahme wird in galenischen Systemen wie Nikotinpflaster, Nikotinkaugummi und Nikotinnasalspray zur Raucherentwöhnung genutzt. Bei intestinaler Resorption, z. B. nach Verschlucken, wird Nikotin in der Leber rasch abgebaut, sodass nur geringe Mengen davon in den Kreislauf gelangen (First-Pass-Effekt). Nur 10–15 s nach der Inhalation von Tabakrauch erreicht Nikotin im arteriellen Blut das Gehirn. Dort reichert es sich in verschiedenen Arealen initial an und wird intrazellulär aufgenommen (Dani u. Heinemann 1996; Mansfelder u. McGehee 2002).

Nikotin wird v. a. in der Leber und in geringerem Ausmaß auch in der Lunge und in den Nieren metabolisiert. Etwa 80% werden zu **Cotinin** und zu weiteren Metaboliten abgebaut. Auf verschiedenen Wegen der Biotransformation entstehen aus Cotinin pharmakologisch inaktive Metabolite, die renal ausgeschieden werden. Keiner von ihnen entfaltet eine dem Nikotin vergleichbare Wirkung.

Das für die Abhängigkeitsentwickung entscheidende Nikotin hat ein **bivalentes pharmakologisches Profil**: Je nach psychophysiologischer Ausgangslage des Organismus wird Nikotin von Rauchern als aktivierend, stimulie-

rend und stimmungsverbessernd oder aber als entspannend und beruhigend erlebt. Daneben werden das Hungergefühl unterdrückt und Konzentration, Aufmerksamkeit und Lernen verbessert – und dies wohl auch im Akutversuch und nicht nur bei Nikotinabhängigen nach vorhergehender, entzugsbedingter Leistungsminderung (Dani u. Heinemann 1996; Role u. Berg 1996).

Nikotin aktiviert innerhalb von wenigen Sekunden nach der Inhalation die **nikotinischen Acetylcholinrezeptoren** und führt sowohl zu peripheren (Vasokonstriktion, Zunahme der Herzfrequenz, Blutdruckanstieg, Absinken der Hauttemperatur) als auch zentralen Effekten (Steigerung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen) (Wonnacott 1997). Als Wirkung des Nikotins kommt es zu einem Anstieg der Katecholamine (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin), von Serotonin, Vasopressin, β-Endorphin, adrenokortikotropem Hormon (ACTH), Kortisol, Prolaktin und Wachstumshormon. Während Dopamin, Noradrenalin und β-Endorphin für die Verstärkerfunktion verantwortlich gemacht werden, wird den Wirkungen auf das cholinerge System und Noradrenalin eine Steigerung der Leistungsfähigkeit und der Gedächtnisfunktion zugesprochen. Eine negative Verstärkung ergibt sich durch die Reduktion von Angst und Anspannung (β-Endorphin), die Gewichtskontrolle (durch den Anstieg von Dopamin und Noradrenalin) und das Nachlassen der Entzugssymptome. Abhängig von der psychischen Situation des Rauchers kommt es i. d. R. bei niedrigen Dosen durch eine cholinerg-katecholaminerge Aktivierung zu einer anregenden Wirkung, bei höheren Dosierungen durch die cholinerge Blockade und eine β-Endorphin-Freisetzung zu einer Sedierung. Erfahrene Raucher können dieses sog. »bivalente Wirkspektrum« beeinflussen (Mansfelder u. McGehee 2002).

Speziell die wiederholte Aktivierung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren durch Nikotin und die konsekutive Freisetzung von **Dopamin** v. a. im so genannten **mesolimbisch-mesokortikalen Belohnungssystem** führt zur Verstärkung eben jenes Verhaltens, das diese Prozesse ausgelöst hat (DiChiara u. Imperato 1988). In dieser Hinsicht unterscheidet sich Nikotin nicht grundsätzlich von Suchtdrogen wie Heroin, Amphetaminen oder Kokain. Von Bedeutung für die Abhängigkeitsentwicklung dürfte ferner sein, dass es im Verlauf wiederholter Nikotinexpositionen zu einer Zunahme nikotinischer Acetylcholinrezeptoren in vielen Hirnarealen kommt (Wonnacott 1997). Je höher die Anzahl, umso mehr Dopamin wird wahrscheinlich ausgeschüttet. Vermutlich wird deshalb das Rauchen der ersten Zigarette nach längerer Abstinenz, z. B. am Morgen nach dem Aufstehen, als besonders befriedigend erlebt. Unmittelbar nach Stimulierung sind die Rezeptoren refraktär, mit Abfallen des Nikotinspiegels werden sie aber wieder zunehmend empfindlich und erregbar. Die v. a. im Entzug entstehende Dysphorie und das Verlangen nach Nikotin werden mit einer Abnahme der Dopaminausschüttung unter eine kritische Schwelle in Zusammenhang gebracht.

39.30 Intoxikation

Akute Einnahme höherer Dosierungen von Nikotin verursacht

- Speichelfluss,
- Übelkeit,
- Erbrechen,
- abdominale Schmerzen,
- Diarrhö,
- Schwindel,
- Kopfschmerzen,
- Tachykardien,
- Hypotonie und Hypothermie,
- Bewusstseinsstörungen.

Nikotindosen von ca. 1 mg/kg Köpergewicht gelten als lebensbedrohlich. Der Stimulation des zentralen und peripheren Nervensystems und der neuromuskulären Übertragung folgt die Lähmung bis zum Atemstillstand. In Ermangelung eines spezifischen Antidots für Nikotin ist bei einer Vergiftung, ausgehend von den klinischen Befunden, nur eine symptomatische Behandlung möglich. Bei Krämpfen können **Diazepam, Barbiturate oder muskelrelaxierende Substanzen** gegeben werden. Notfalls ist künstliche Beatmung indiziert (AHCPR 1996; APA 1996; Batra 2002).

Nikotin wird größtenteils in Cotinin und Nikotin-*N*-oxid umgewandelt. Der Hauptmetabolit Cotinin wird vorwiegend in der Leber durch Oxidation der Pyrrolidinringstruktur gebildet und weist eine etwa 8-mal längere Halbwertszeit (16 h) als Nikotin auf. Die Elimination erfolgt über Galle und Niere. Beim Nichtraucher beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 120 min, beim Raucher nur noch 30–60 min. Dies ist in der Intoxikationssituation zu berücksichtigen.

39.31 Entwöhnung, Rückfallprophylaxe

Da die Tabakabhängigkeit sowohl durch die physische Abhängigkeit vom Nikotin als auch durch eine psychische Abhängigkeit (Tabakgenuss, soziale Verstärker) charakterisiert ist, ist es das Ziel einer Raucherentwöhnungsbehandlung, auf beide Komponenten wirksam einzugehen.

Tabakabstinenz kann bei Abhängigen bereits nach einer mehrstündigen Karenz zu körperlichen Entzugserscheinungen führen. Manche dieser Entzugserscheinungen wie z. B. Schlafstörungen, Depressivität, Unruhe oder Angst ähneln den Abstinenzerscheinungen, die auch

bei anderen Drogen oder Alkohol beobachtet werden. Sie halten i. d. R. maximal 1–4 Wochen, nur in Ausnahmefällen über Monate an. Als **diagnostische Kriterien für ein Nikotinentzugssyndrom** werden im DSM IV folgende Symptome genannt, die innerhalb von 24 h nach der Abstinenz auftreten können (Batra 2002; Schmidt 2001):

- vermehrte Irritierbarkeit,
- verminderte Frustrationstoleranz,
- dysphorische oder depressive Stimmung,
- Ärger, Aggressivität, Angst,
- Konzentrationsstörungen, Unruhe,
- relative Bradykardie,
- Schlafstörungen,
- gesteigerter Appetit und Rauchverlangen (Craving).

39.31.1 Nikotinsubstitution

Die **physischen Entzugssymptome** lassen sich am besten durch einen vorübergehenden Nikotinersatz mildern. Eine schrittweise Verringerung der täglich substituierten Nikotindosis erleichtert den Entwöhnungsprozess. Neben verhaltenstherapeutischen Maßnahmen (als Selbsthilfeintervention in Einzel- oder Gruppentherapie) gibt es bei der Raucherentwöhnung Wirksamkeitsnachweise für Nikotinpräparate, **Vareniclin**, **Nortriptylin** und **Bupropion** (Watts et al. 2002). Beim Einsatz von **Nikotinersatztherapeutika** besteht das Prinzip der passageren Nikotinsubstitution über Pflaster, Kaugummi, Nasalspray, Nikotin-Inhaler und Sublingualtabletten in der Zuführung des Nikotins ohne die übrigen Schadstoffe der Zigarette (Fiore et al. 1994; Silagy et al. 1994; Batra et al. 2006; Schütz u. Bludau 2007). Durch eine vorübergehende, ausreichend hoch dosierte Nikotinsubstitution können initiale, massiv erlebte Entzugssymptome wie Verstimmung, Nervosität, Konzentrationsstörungen und das Rauchverlangen sowie zunächst auch die Gewichtszunahme vermindert werden. Längerfristig wird die Kopplung der Tabakabhängigkeit mit dem Rauchritual aufgehoben, was Voraussetzung für eine Verhaltensveränderung im Sinne der Entwöhnung ist (Batra u. Buschkremer 1995).

Nikotinkaugummi

Die Nikotinsubstitution mittels Kaugummi war die erste Form der Nikotinersatztherapie, die die intestinale Nikotinaufnahme mit ausgeprägtem First-Pass-Effekt (s. oben) durch bukkale Resorption umgeht. Der handelsübliche Kaugummi enthält 2 mg oder 4 mg Nikotin pro Stück. Es wurde ursprünglich empfohlen, zur Unterdrückung des Rauchverlangens 2-mg-Kaugummis nach Bedarf zu gebrauchen. Heute wird eine regelmäßige Zufuhr bevorzugt, z. B. stündlich ein 4-mg-Kaugummi bei stark abhängigen Rauchern. Die Nikotineigendosierung in Anpassung an das aktuelle Rauchverlangen wird als ein Vorteil des Nikotinkaugummis herausgestellt, gilt aber aus suchttherapeutischer Sicht als ungünstig, denn dadurch wird die Konditionierung der Raucher unterhalten. Empfohlen wird eine Behandlungsdauer von maximal drei Monaten (APA 1996; Silagy et al. 1994).

Die Peak-Konzentration von Nikotin im venösen Blut stellt sich etwa 30 min nach Beginn des Kauens ein. Der Gebrauch von 2- bzw. 4-mg-Kaugummis liefert etwa zwei Drittel der Nikotinkonzentration, die beim Zigarettenrauchen erreicht wird. Üblicherweise werden täglich 5–10 Kaugummis benutzt, und die Nikotinkonzentration übersteigt selten 10 ng/ml (2-mg-Kaugummi) bzw. 15 ng/ml (4-mg-Kaugummi). Zahlreiche kontrollierte Studien zur Wirksamkeit des Nikotinkaugummis ergaben, dass sich die Erfolge der Raucherentwöhnung damit etwa verdoppeln lassen. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist die Verträglichkeit von Nikotinersatzstoffen gut. **Nebenwirkungen** des Nikotinkaugummis sind v. a. lokale Symptome in Mund und Magen. Der Nikotinkaugummi hat ein geringes Abhängigkeitspotenzial; 5–29% der Anwender benutzen ihn auf Dauer.

Transdermale Systeme (»Nikotinpflaster«)

Die Nikotinaufnahme aus einem transdermalen System (TNS) kann im Gegensatz zum Nikotinkaugummi nicht vom Träger beeinflusst werden. Das Nikotin aus dem TNS wird langsam und kontinuierlich über die intakte Haut aufgenommen, und zwar entweder über 24 h täglich oder nur während der 16 »wachen« Stunden. Die drei handelsüblichen TNS liefern entweder 7 mg, 14 mg oder 21 mg Nikotin. Mit dem größten TNS wird die Behandlung begonnen, die beiden übrigen ermöglichen eine ausschleichende Beendigung der Nikotinzufuhr. Nach Applikation der ersten TNS steigt die Nikotinkonzentration im venösen Blut langsam an und erreicht erst nach 4–9 h ein Maximum von 13–23 ng/ml, um dann langsam abzusinken. Zum Zeitpunkt des Pflasterwechsels nach 24 h ist das Rauchverlangen durch eine immer noch ausreichende Nikotinkonzentration weiterhin unterdrückt. In zahlreichen plazebokontrollierten Doppelblindstudien mit einer Behandlungsdauer von wenigstens vier Wochen hat sich die transdermale Nikotinsubstitution als wirksam erwiesen (Batra u. Buschkremer 1995; Fiore et al. 1994; Batra et al. 2006).

Die Nikotinpflaster werden im Allgemeinen gut vertragen, auch von Herzkranken. Die häufigsten **Nebenwirkungen** sind lokale Hautreaktionen, meist Erytheme; nur selten kommt es zu Überempfindlichkeitsreaktionen oder Kontaktdermatitis. Transdermal zugeführtes Nikotin macht nicht abhängig und löst weder angenehme noch unangenehme Empfindungen aus. Um die **Effizienz der TNS** zu erhöhen, sind verschiedene Wege beschritten worden: Durch eine an der Konzentration des Nikotinmetaboliten Cotinin im Blut oder Speichel der Raucher vor dem Entzug orientierte, individuelle Dosierung bzw. Dosiserhöhung wird eine wenigstens 60%-ige Substitution

angestrebt (gewöhnlich werden kaum mehr als 30% erreicht). Tagesdosen von bis zu 44 mg Nikotin transdermal werden von stark abhängigen Rauchern vertragen.

Nikotinnasalspray

In einem Sprühstoß des Dosieraerosols sind 0,5 mg Nikotin enthalten (Einzeldosis). Wenn der Nikotinnasalspray regelmäßig – ein-, zwei- oder dreimal pro Stunde – gebraucht wird, werden Nikotinkonzentrationen von bis zu 6 ng/ml, 13 ng/ml oder 18 ng/ml erreicht. In einigen plazebokontrollierten Studien werden Jahresabstinenzraten von 24–27% angegeben (Batra 2002; Silagy et al. 1994).

Der Nikotinnasalspray wird zunächst nicht gut vertragen: Die meisten Benutzer verspüren **unangenehme lokale Effekte** wie brennende Schmerzen in Nase und Rachen, Niesen und Husten. Systemische Nebenwirkungen (Nausea, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Schwitzen) treten in 5–10% der Fälle auf. Infolge Toleranzentwicklung verschwinden die unerwünschten Nebenwirkungen jedoch bald. Intranasale Nikotingaben (1 mg) hatten keinen Einfluss auf den myokardialen Sauerstoffbedarf und die Weite der Koronararterien. Das abhängig machende Potenzial des Nikotinnasalsprays übersteigt das aller anderen Nikotin abgebenden galenischen Systeme, ist aber nicht so groß wie beim inhalierenden Zigarettenrauchen.

Nikotininhaler

Äußerlich ähnelt der Nikotininhaler einer Zigarettenspitze, er enthält jedoch eine auswechselbare, poröse, mit 10 mg Nikotin getränkte Patrone. Wie bei Kaugummi und Nasalspray ist mit dem Inhalator die Selbstapplikation von Nikotin möglich. Die durch den Nikotininhaler (oder -verdampfer) gesaugte Luft ist mit Nikotin gesättigt. Der alkalische Nikotindampf ist kaum inhalierbar, nur etwa 10% gelangen in die großen Luftröhrenäste. Die Nikotinresorption erfolgt größtenteils aus der Mundhöhle. Im Blutplasma betrug die Nikotinkonzentration nach vierstündigem Gebrauch ad libitum durchschnittlich 8,9 ng/ml.

Trotz der ungünstigen Kinetik und der geringen möglichen Nikotinsubstitution haben kontrollierte Studien gezeigt, dass der Nikotininhaler wirksam ist: Die erzielten Jahresabstinenzraten lagen zwischen 15% und 30% (Batra 2002; Silagy et al. 1994). Die Wirksamkeit des Niktoninhalers beruht mutmaßlich nicht allein auf der Abgabe von Nikotin, sondern auch auf der Befriedigung der haptischen und sensorischen Bedürfnisse des Gewohnheitsrauchers.

Der Nikotininhaler weist unter den Nikotin abgebenden Systemen das günstigste Nebenwirkungsprofil auf. Häufige **Nebenwirkungen** sind ein brennendes Gefühl im Rachen und Husten.

39.31.2 Andere Pharmaka zur Entwöhnungsbehandlung

Vareniclin

Vareniclin ist ein **partieller Agonist am nikotinischen Acetylcholinrezeptor**. Vareniclin erwies sich in sechs kontrollierten Studien gegenüber Plazebo als **überlegen**. Die relative Effektivität (OR = 3,22) ist dabei höher als bei Nikotinersatzstoffen (OR = 1,73; Batra et al. 2006) oder Bupropion (OR = 1,94; Schütz u. Bludau 2007). Als Nebenwirkung ist eine initiale Übelkeit von Relevanz. Das Medikament wird über acht Tage von initial 0,5 mg/d auf 2 × 1 mg/d eindosiert (Schütz u. Bludau 2007). Vareniclin ist in Deutschland zur Raucherentwöhnung zugelassen.

Bupropion

Bupropion wurde in der Indikation Raucherentwöhnung weiterentwickelt, nachdem in vereinzelten Berichten Raucher, denen die Substanz als Antidepressivum verordnet worden war, spontan aufhörten zu rauchen. Bupropion ist ein **kombinierter Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer**; es zeigt keine Wirkung auf die Serotoninwiederaufnahme. Bisher blieb der Mechanismus, über den die Raucherentwöhnung mit Antidepressiva erreicht wird, unbekannt. Durch die Hemmung v. a. der Wiederaufnahme von Noradrenalin an den neuronalen Synapsen könnte für Bupropion erklärt werden, dass die durch den Rauchstopp induzierten nikotinbedingten Entzugserscheinungen vermindert werden. Mehrere kontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit von Bupropion in der Raucherentwöhnung. Der beste Effekt wurde in **Kombination von Bupropion mit Nikotinpflaster** erreicht: So lagen die Abstinenzraten nach sieben Wochen bei 58%, nach einem Jahr rauchten 35% der Probanden nicht. Unter Bupropion bzw. Nikotinpflaster allein rauchten nach sieben Wochen 49% bzw. 36% der Probanden nicht mehr, nach einem Jahr lagen die Abstinenzraten bei 30% bzw. 16% (Aubin 2002; Haustein 2003). Die kombinierte Anwendung ist allerdings durch eine erhöhte Nebenwirkungsrate belastet (Batra et al. 2006).

Die häufigsten **Nebenwirkungen** während der Behandlung mit Bupropion sind Mundtrockenheit, Kopfschmerzen und Schlafstörungen, die zumeist nach wenigen Wochen der Behandlung wieder verschwinden. Wegen der Inzidenz von zerebralen Anfällen von 0,1% ist eine **Kontraindikation** bei Patienten mit zerebralen Krampfanfällen und Risikofaktoren dafür gegeben. Auch sind Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken, zu bedenken.

Seit Juli 2000 ist Bupropion in Retardform als verschreibungspflichtiges Arzneimittel in der Indikation »Raucherentwöhnung« mit einer empfohlenen Dosis von 300 mg/d in Deutschland zugelassen. Die Retardpräparation hat eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 20–

37 h. Die Verordnung von Bupropion zur Raucherentwöhnung ist mit einer entsprechend intensiven Beratung zu kombinieren. Die Festlegung eines konkreten Rauchverzichtstags ist zu empfehlen, der in der zweiten Behandlungswoche liegen sollte. In der ersten Therapiewoche soll der Patient zunächst sechs Tage lang eine Tablette (150 mg Bupropion), ab dem siebten Tag zwei Tabletten (morgens und nachmittags) für die Dauer von 7–9 Wochen einnehmen. Bei Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz und älteren Personen werden einmal 150 mg/d empfohlen (Haustein 2003; Schmidt 2001).

Nortriptylin

Das Antidepressivum zeigte in acht Studien einen signifikanten Anstieg des Rauchstopps über sechs bzw. zwölf Monate (Odds-Ratio 2,34; Hughes et al. 2007). Die Wirkung auf den Nikotinkonsum ist wohl unabhängig von der antidepressiven Wirkung. Nortriptylin sollte jedoch wegen seines Profils unerwünschter Wirkungen nur als **Mittel der zweiten Wahl** angesehen und nur dann angewandt werden, wenn mit anderen Stoffen kein Rauchstopp zu erzielen ist. Nortriptylin ist in Deutschland nicht zur Raucherentwöhnung zugelassen (Hall et al. 2002; Watts et al. 2002).

Weitere Antidepressiva

Die Antidepressiva **Imipramin**, **Doxepin**, **Fluoxetin**, **Venlafaxin** und **Moclobemid** wurden auch für die Entwöhnungsbehandlung erprobt. Insgesamt können diese Stoffe zwar die Bemühungen um die Raucherentwöhnung unterstützen, ein eindeutig entwöhnender Effekt ist nicht nachgewiesen worden (Sullivan u. Covey 2002; Hughes et al. 2007).

Clonidin

Der antihypertensiv wirkende α_2-Agonist Clonidin ist bekannt geworden für seine die Symptome des Opiatentzugs reduzierenden Eigenschaften (▶ 39.11.1). Auch das Zigarettenrauchen steigert den Endorphinplasmaspiegel, was zusätzlich die suchterzeugenden Wirkungen des Nikotins unterstützt, andererseits aber auch die Clonidinwirkungen bei der Raucherentwöhnung interessant erscheinen lässt. Von den sechs nach Cochrane-Kriterien ausgesuchten Studien erreichte eine Studie einen signifikanten Effekt (Gourley et al. 2000). Die über alle sechs Studien gemittelte Odds-Ratio liegt bei 1,89, sodass Clonidin als wirksam bezeichnet werden muss. Der Anteil entwöhnter Raucher liegt zwischen 9% und 14%. Diese Differenzen zwischen den Studien und der Effekt, dass eine Studiendauer von unter sechs Monaten keine einigermaßen sicheren Aussagen zur Entwöhnungsbehandlung leisten kann, lassen Clonidin auch angesichts der zahlreichen unerwünschten Wirkungen (Sedierung, Mundtrockenheit) trotz der nachgewiesenen Wirkung als Mittel zweiter Wahl zur Raucherentwöhnung erscheinen (Batra et al. 2006). Clonidin ist in Deutschland nicht zur Raucherentwöhnung zugelassen.

Rimonabant

Rimonabant ist ein Antagonist am CB_1-Rezeptor des Cannabinoidsystems. Sein Einsatz in der Nikotinentwöhnung ist von bedeutendem Interesse, da Rimonabant auch zu einer Reduktion des Körpergewichts bei Adipositas führt (▶ Kap. 46). Der Gewichtsanstieg nach Nikotinentwöhnung wird daher eventuell unter Rimonabant vermieden. Nach einer aktuellen Übersicht (Cahill u. Usher 2007) erwies sich Rimonabant (20 mg/d) in den bislang nur wenigen kontrollierten Studien als wirksam in der Nikotinentwöhnung. Als Nebenwirkungen wurden v. a. Übelkeit und Infektionen der oberen Luftwege beobachtet.

Mecamylamin

Der **Nikotinantagonist** Mecamylamin blockiert die Nikotinwirkungen und damit das Belohnungssystem durch Hemmung der nikotininduzierten Dopaminfreisetzung, wobei der Rauchwunsch reduziert wird. In zwei Studien mit kleiner Fallzahl wurde die Wirksamkeit von Mecamylamin in Kombination mit einem Nikotinsubstitut gegenüber einem alleinigen Substitut untersucht. Die Kombinationsbehandlung erwies sich als wirksamer, jedoch sollte vor einem umfassenden klinischen Einsatz eine weitere Studie mit einem größeren Patientengut durchgeführt werden. In Deutschland ist Mecamylamin nicht zugelassen (AHCPR 1996; APA 1996; Batra 2002; Batra et al. 2006).

Lobelin

Lobelin ist ein **nikotinähnlich wirkendes Alkaloid** mit abgeschwächten zentralen und peripheren Wirkungen. Lobelin wurde in früheren Jahren für die Raucherentwöhnung genutzt, jedoch existieren keine kontrollierten Studien, sodass es nicht zur Raucherentwöhnung empfohlen werden kann (AHCPR 1996; APA 1996; Batra 2002).

39.31.3 Verhaltenstherapie

Die derzeit erfolgreichsten Raucherentwöhnungsverfahren bedienen sich verhaltenstherapeutischer Methoden und werden sowohl als Einzel- wie als Gruppentherapien angeboten. In einer verhaltenstherapeutischen Raucherentwöhnung gilt es zunächst, die oftmals noch brüchige Motivation des Rauchers zur Abstinenz zu stärken. Danach sollen in einer Selbstbeobachtungsphase die alten, mit dem Rauchen assoziierten Verhaltensmuster identifiziert werden. Dadurch können sie besser gelöscht und durch neu erlernte Verhaltensweisen ersetzt werden (APA 1996; Batra 2002, Batra et al. 2006; Schmidt 2001; Schütz u. Bludau 2007).

Punkt-Schluss-Methode

Die Abstinenz sollte nach einer kurzen Vorbereitungszeit möglichst **von einem Tag auf den anderen** – ohne allmähliche Reduktion des täglichen Kontingents an Zigaretten – versucht werden. Dadurch soll ausgeschlossen werden, dass durch eine vorübergehende Reduktion auf 5–10 Zigaretten pro Tag ein für den Raucher akzeptabler und attraktiver Zustand erreicht wird, der die ursprünglichen Abstinenzpläne gefährdet. Da der Einsatz von Nikotinersatzpräparaten bei gleichzeitigem Zigarettenkonsum nicht vorgesehen ist, gestattet die sog. Punkt-Schluss-Methode im Gegensatz zur Reduktionsmethode die einfachere Kombination mit Nikotinersatzprodukten. Die Rückfallprophylaxe beinhaltet sowohl Rollenspiele zur Erkennung und Kontrolle rückfallkritischer Situationen als auch regelmäßige Booster-Sitzungen zur Stärkung der Abstinenzmotivation (AHCPR 1996; Batra 2002).

Multikomponententherapie

Moderne Multikomponententherapien verbinden diese verschiedenen verhaltenstherapeutischen Strategien und kombinieren sie mit der Nikotinsubstitution, meist in Form eines Nikotinpflasters. Zu berücksichtigen sind außerdem Verfahren wie die **Akupunktur**, suggestive Verfahren wie die **Hypnose** und nicht zuletzt auch die **Aversionstherapien**. Während die beiden erstgenannten den Nachteil mit sich bringen, dass sie den Rauchern wenig Möglichkeiten zur eigenständigen Hilfe bei einer Gefährdung seines Abstinenzerfolgs an die Hand geben, birgt die Aversionstherapie in Form des sog. exzessiven Schnellrauchens trotz guter initialer Erfolge nicht unerhebliche gesundheitliche Gefahren. Da viele Raucher nicht bereit sind, an Raucherentwöhnungsgruppen teilzunehmen, stellen **Selbsthilfemanuale** eine unverzichtbare Alternative dar. Selbsthilfemanuale sind zwar in ihrer Effektivität den gruppentherapeutischen Behandlungen unterlegen, erreichen aber eine größere Zahl von Rauchern.

Literatur

AHCPR (The Agency for Health Care Policy and Research) (1996) Smoking cessation: Clinical practice guideline. J Am Med Ass 275: 1270–1280

APA (American Psychiatric Association) (1996) Practice guidelines for the treatment of patients with nicotine dependence. Am J Psychiatry 153(Suppl 10):1–31

Aubin HJ (2002) Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. Drugs 62: 45–52

Augustin R, Metz K, Heppkausen K, Kraus L (2005) Tabakkonsum, Abhängigkeit und Änderungsbereitschaft – Ergebnis des Epidemiologischen Suchtsurvey 2003. Sucht 51(1): 40–48

Batra A (2002) Tobacco dependence – evidence-based treatment strategies. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 96: 281–286

Batra A, Buchkremer G (1995) Die Raucherentwöhnung mit Nikotin-Pflaster: Z Ärztl Fortbild 89: 505–509

Batra A, Schütz CG, Lindinger P (2006) Tabakabhängigkeit. In: Schmidt LG, Gastpar M, Falkai P, Gaebel W (Hrsg) Evidenzbasierte Suchtmedizin – Behandlungsleitlinie Substanzbezogene Störungen, 1. Aufl. Deutscher Ärzteverlag, Köln, S 91–142

Cahill K, Usher M (2007) Cannabinoid type 1 receptor antagonist (rimonabant) for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 3: CD 005353

Dani JA, Heinemann S (1996) Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. Neuron 16: 905–908

DiChiara G, Imperato A (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci USA 85: 5274–5278

Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB (1994) The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. J Am Med Ass 271: 1940–1947

Gourley SG, Stead LF, Benowitz NL (2000) Clonidine for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software 2000

Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R (2002) Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. Arch Gen Psychiatry 59: 930–936

Haustein KO (2003) Bupropion: pharmacological and clinical profile in smoking cessation. Int J Clin Pharmacol Ther 41: 56–66

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO (1991) The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. Br J Addict 86: 1119–1127

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T (2007) Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 24(1): CD000031

Laje RP, Berman JA, Glassman AH (2001) Depression and nicotine: preclinical and clinical evidence for common mechanisms. Curr Psychiatry Rep 3: 470–476

Mansvelder HD, McGehee DS (2002) Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. J Neurobiol 53: 606–617

Pbert L, Ockene JK, Reiff-Hekking S (2004) Tobacco. In: Galanter M, Kleber HD (eds) Textbook of substance abuse treatment, 3rd edn. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, pp 217–234

Role LW, Berg DK (1996) Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. Neuron 16: 1077–1085

Schmidt LG (2001) Pharmakotherapie der Tabakabhängigkeit. Psycho 27: 541–544

Schütz CG, Bludau J (2007) Tabakabhängigkeit und Tabakentwöhnung. Nervenheilkunde 26: 465–473

Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M (1994) Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. Lancet 343: 139–142

Sullivan MA, Covey LS (2002) Nicotine dependence: the role for antidepressants and anxiolytics. Curr Opin Investig Drugs 3: 262–271

Watts SA, Noble SL, Smith PO, Disco M (2002) First-line pharmacotherapy for tobacco use and dependence. J Am Board Fam Pract 15: 489–497

Wonnacott S (1997) Presynaptic nicotinic ACh receptors. Trends Neurosci 20: 92–98

Lösungsmittel

Markus Lorscheider und Christoph Fehr

39.32 Überblick

Für den Missbrauch und die Abhängigkeit von Lösungsmitteln, die zumeist in Form von **Inhalanzien** konsumiert werden, gelten die allgemeinen Kriterien des Substanzmissbrauchs und der Substanzabhängigkeit nach ICD-10 und DSM IV. Der Gebrauch von Lösungsmitteln ist aufgrund ihres Vorkommens in vielen Haushaltsmitteln und ihres geringen Preises v. a. unter jüngeren Personen und Angehörigen niedriger sozialer Schichten in den USA und lateinamerikanischen Ländern weit verbreitet (Anderson u. Loomis 2003). Das mittlere Alter des erstmaligen Gebrauchs liegt in den USA bei 13 Jahren. Der Gebrauch von Lösungsmitteln stellt ein weit unterschätztes Problem dar. Untersuchungen des amerikanischen Gesundheitsministeriums haben gezeigt, dass etwa 20% der Schüler von achten Klassen bereits mindestens einmal Lösungsmittel konsumiert haben (Anderson u. Loomis 2003).

Die meisten Inhalanzienkonsumenten sind Gelegenheitskonsumenten und erfüllen nicht die Kriterien des Inhalanzienmissbrauchs oder der Inhalanzienabhängigkeit. In den USA erfüllten im Jahr 2001 141.000 Personen die Kriterien für eine Inhalanzienabhängigkeit oder Missbrauch (*U.S. Department of Health and Human Services* 2001). In anderen Studien wird eine Häufigkeit von 0,3% für Inhalanzienabhängigkeit beschrieben, wobei bei etwa 3,7% der Gelegenheitskonsumenten die Abhängigkeitskriterien erfüllt zu sein scheinen (Huxsahl 1999). Insgesamt ist die Lebenszeitprävalenz mit 0,3% im Vergleich zu Alkohol (14%) und Nikotin (24%) sehr gering (Anthony et al. 1994).

Im europäischen Vergleich zeigen sich teils erhebliche Unterschiede in der Lebenszeitprävalenz für Lösungsmittelkonsum; so ergaben Schülerumfragen unter 15- bis 16-Jährigen eine Lebenszeitprävalenz von 15% in England, 22% in Irland, 14% in Griechenland, 11% in Frankreich und Deutschland und 3% in Portugal und Liechtenstein (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht 2003).

Nach der Europäischen Schülerstudie zu Alkohol und anderen Drogen ergeben sich ebenfalls Lebenszeitprävalenzen von etwa 11% in Deutschland, wobei 0,6% aller Konsumenten fortgesetzten Missbrauch (> 40-mal) von Inhalanzien betreiben (Kraus et al. 2003).

Die Verteilung der Einzeldiagnosen in ambulanten Einrichtungen in Deutschland zeigt, dass bei 0,2% der Klienten die Diagnose einer Störung durch flüchtige Lösungsmittel nach ICD-10 gestellt werden kann; für den stationären Bereich ergeben sich Zahlen von 0,6% bei Männern und 0,3% bei Frauen (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen 2003).

Trotz einem Rückgang in den Industrienationen ist der Inhalanzienkonsum insbesondere in einigen osteuropäischen Ländern, wie z. B. Rumänien, Russland und Ukraine, auf dem Vormarsch (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht 2001, 2003). Auch in anderen Ländern liegen die Prävalenzen weitaus höher; so ergaben Stichprobenuntersuchungen unter auf der Straße arbeitenden Kindern in Mexico-Stadt Prävalenzen für Lösungsmittelmissbrauch von 49% (Medina-Mora u. Ortiz 1988).

Die häufigsten **in den missbrauchten Inhalanzien enthaltenen Stoffe** sind

- Toluol (Farbverdünner, Nagellackentferner, Schuhpolitur),
- Butan (Feuerzeuggas, Benzin, Haarspray, Raumspray),
- Propan (Deodorants, Sprühfarbe, Raumspray),
- Fluorcarbon (Asthmaspray, Sprühfarbe, Haarspray, Deodorants),
- chlorierte Kohlenwasserstoffe (Nagellackentferner) und
- Aceton (Nagellackentferner).

Die Effekte von Inhalanzien sind ähnlich denen von Ethanol und anderen auf das ZNS depressiogen wirkenden Substanzen. Sie beruhen auf Veränderungen an GABA- und NMDA-Rezeptoren. Ähnlich wie Alkohol wirken Inhalanzien durch die Potenzierung der hyperpolarisierenden Wirkung von GABA insbesondere **agonistisch am $GABA_A$-Rezeptor** (Ridenour 2005; Dinwiddie 1994). Das Auftreten inhalanzieninduzierter psychotischer Symptome scheint mit dem Anstieg der intraneuronalen Calciumspiegel und der verstärkten, präsynaptischen Dopaminfreisetzung zusammenzuhängen (Hernandez-Avila et al. 1998).

39.33 Lösungsmittelintoxikation und Folgeerkrankungen

39.33.1 Intoxikation

Nach Inhalation steigen die Blutspiegel der Inhalanzien innerhalb weniger Minuten an. Sie werden rasch ins Fettgewebe inklusive der Fette im ZNS aufgenommen und führen so schnell zu einer Intoxikation. Nach etwa 5–20 min ist eine akute Intoxikation i. d. R. abgeklungen.

Merkmale

Merkmale der Lösungsmittelintoxikation sind eine komplexe Verhaltensstörung, die zu Apathie und Lethargie, aber auch Streitlust, Aggressivität, Affektlabilität, einer

eingeschränkten Urteilsfähigkeit, Aufmerksamkeits- und Verhaltensstörungen sowie einer psychomotorischen Verlangsamung führen können. Darüber hinaus sind eine Gang- und Standunsicherheit, eine verwaschene Sprache, Nystagmus, Bewusstseinsminderung und Verschwommensehen sowie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und abdominelle Schmerzen beschrieben (Anderson u. Loomis 2003; Dick 2006; Huxsahl 1999).

Weiterhin kann es zu ausgeprägten Hypotonien sowie Tachy- und Bradykardien und Apnoe kommen. Hauptgefahr ist das Auftreten des so genannten *sudden sniffing death syndrome* (**SSDS**), bei dem es aufgrund einer erhöhten Katecholaminausschüttung zu Kammerflimmern mit der Gefahr eines plötzlichen Herztodes kommen kann (Anderson u. Loomis 2003).

Behandlung der akuten Intoxikation

Die Behandlung einer akuten Intoxikation sollte in einer ruhigen Umgebung erfolgen, es sollte nach noch vorhandenem Lösungsmittel gesucht werden, und dieses sollte dann sicher verwahrt werden. Es sollte eine reizarme Umgebung geschaffen werden, da die Gefahr des Auftretens eines SSDS bei vegetativer Erregung erhöht ist.

Zur Diagnostik gehören neben einer umfassenden Anamnese eine körperliche Untersuchung, eine umfassende Laboruntersuchung (Elektrolyte, Blutbild, Leberenzyme, Nierenwerte, Herzenzyme, pH-Wert), eine strukturelle Bildgebung des Gehirns sowie initial ein EKG. Ferner sollte ein Drogen-Screening zum Ausschluss einer Mischintoxikation durchgeführt werden. Eine umfassende psychiatrische Exploration sollte zum Ausschluss eventuell bestehender komorbider psychiatrischer Erkrankungen stattfinden.

Die Behandlung der oben beschriebenen internistischen Komplikationen sollte symptomatisch auf einer Überwachungseinheit erfolgen, wo die Möglichkeit zum kardiopulmonalen Monitoring besteht.

39.33.2 Entzugssyndrom

Das Auftreten eines Entzugssyndroms ist in der Literatur beschrieben und ähnelt aufgrund der ähnlichen pharmakologischen Wirkungen dem eines Alkohol- und Benzodiazepinentzugssyndroms. Es ist charakterisiert durch
- Schlafstörungen,
- Übelkeit,
- Erbrechen,
- Tremor,
- Gereiztheit und
- Unruhe.

Auch das Auftreten eines Entzugsdelirs ist beschrieben.

Über die Dauer des Entzugssyndroms gibt es unterschiedliche Angaben, die von 2–5 Tagen bis zu einem Monat reichen.

Zur Therapie des Entzugssyndroms gibt es keine genauen Angaben; sie sollte, wenn möglich, stationär erfolgen und mit **Benzodiazepinen** und bei Auftreten deliranter Symptome gegebenenfalls mit **Antipsychotika** durchgeführt werden. Auftretende Angstzustände und depressive Zustände können symptomatisch mit **Antidepressiva** behandelt werden.

39.33.3 Folgeerkrankungen

Bei **chronischem Konsum** kann es zu vielfältigen körperlichen Folgeerkrankungen wie einer Knochenmarkssuppression, einer toxischen Leberschädigung, einem Lungenemphysem sowie Nierenschädigungen in Form eines Goodpasture-Syndroms und Störungen des Säure-Basen-Haushalts kommen. Darüber hinaus sind bei chronischem Konsum eine Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Symptome wie Tremor, Polyneuropathie, kognitive und affektive Störungen, Schlafstörungen und Symptome einer Angsterkrankung bis hin zu der Entwicklung von Psychosen beschrieben (Anderson u. Loomis 2003). In der strukturellen Bildgebung des Gehirns finden sich häufig vergrößerte Ventrikel, verbreiterte kortikale Sulci, eine Groß- und Kleinhirnatrophie sowie Marklagerdegenerationen.

Das Auftreten von **inhalanzieninduzierten psychotischen Störungen** ist mehrfach beschrieben worden (Byrne et al. 1991); eine Therapie mit Antipsychotika oder Carbamazepin wird empfohlen (Hernandez-Avila et al. 1998). Auch hierzu ist die klinische Datenlage unzureichend. In einer einfach verblindeten Studie (Herandez-Avila et al. 1998) war die Therapie mit **Haloperidol** (mittlere Dosis 21,7 mg) gleich wirksam wie eine Therapie mit **Carbamazepin** (mittlere Dosis 920 mg); jedoch kam es häufiger zum Auftreten von Nebenwirkungen in Form von extrapyramidalmotorischen Störungen. Nach einem Fallbericht stellt **Risperidon** ebenfalls eine wirksame Behandlungsoption für eine inhalanzieninduzierte psychotische Störung dar (Misra et al. 1999), welche darüber hinaus auch das Craving reduziert.

39.34 Entwöhnung, Rückfallprophylaxe

Zur Entwöhnung und Rückfallprophylaxe existieren zurzeit keine spezifischen pharmakotherapeutischen Behandlungsrichtlinien. Patienten sind meist erst nach Abklingen der Entzugserscheinungen in der Lage, an weiterführenden Programmen teilzunehmen. Kontrollierte Studien zeigen, dass Patienten oft eine längere Therapie

mit einer Dauer von bis zu zwei Jahren benötigen (Jumper-Thurmann u. Beauvais 1992). Aufgrund der neuropsychiatrischen Komplikationen, einhergehend mit Gedächtnisschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsstörungen, sollten Therapiesitzungen insbesondere zu Beginn kurz gehalten werden (15–20 min) (Anonymus 2003). Auch existieren nur wenige spezifische Programme zur Langzeittherapie der Lösungsmittelabhängigkeit bzw. des Lösungsmittelmissbrauchs. Aufgrund der langen Entgiftungsphase, der nur langsamen Rückbildung der möglichen neuropsychiatrischen Erkrankungen und der Vielzahl an sozialen und medizinischen Problemen erscheint die Entwicklung spezifischer Programme notwendig.

Ein hoher Prozentsatz der Lösungsmittelkonsumenten leidet an weiteren psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere anderen Substanzabhängigkeiten und depressiven Störungen. Etwa 40% der lösungsmittelabhängigen oder lösungsmittelmissbrauchenden Patienten erfüllen die Lifetime-Diagnose einer *major depression* (Sakai et al. 2004). Der Gesamtbehandlungsplan sollte daher diesen komorbiden Störungen Rechnung tragen.

Um eine erfolgreiche Behandlung zu gewährleisten, sollte der Behandlungsfokus auch auf der Vielzahl der sozialen Probleme (Obdachlosigkeit, Arbeitslosigkeit, fehlender Schulabschluss, zerrüttete Familienverhältnisse) liegen und Sozialarbeit mit einschließen. Weiterhin benötigen viele Patienten initial grundlegende Hilfestellungen bei der Lebensführung (z. B. Körperhygiene, Ernährung, Wohnungssuche).

Aufgrund der mangelnden Daten wurden bisher keine Richtlinien zur Behandlung einer Inhalanzienabhängigkeit entwickelt. Die Teilnahme an Selbsthilfegruppen (in Deutschland beispielsweise Narcotics Anonymous, *www.narcotics-anonymous.de*) und die Kontaktaufnahme mit einer Suchtberatungsstelle erscheinen sinnvoll. Weitere Informationen zur Behandlung der Lösungsmittelabhängigkeit und des Lösungsmittelmissbrauchs sind im Internet abrufbar unter

- *www.samhsa.gov*,
- *www.inhalants.org*,
- *www.drugabuse.gov*.

Literatur

Anderson CE, Loomis GA (2003) Recognition and prevention of inhalant abuse. Am Fam Physicians 68(5): 811–812

Anonymus (2003) Inhalant abuse treatment and prevention. Publ Health Rep 118(3): 276

Anthony JC, Warner LA, Kessler RC (1994) Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. Exp Clin Psychopharmacol 2: 244–268

Byrne A, Kirby B, Zibin T, Ensminger S (1991) Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse. Can J Psychiatry 36(10): 735–738

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) (2003) Jahrbuch Sucht 2004. DHS. Neuland, Geesthacht

Dick FD (2006) Solvent neurotoxicity. Occup Environ Med 63(3): 221–226

Dinwiddie SH (1994) Abuse of inhalants: a review. Addiction 89(8): 925–939

Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2003) Stand der Drogenproblematik in der Europäischen Union und Norwegen, Jahresbericht 2003. Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, Luxemburg

Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2001) Stand der Drogenproblematik in der Europäischen Union, Jahresbericht 2001. Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, Luxemburg

Flanagan RJ, Ives RJ (1994) Volatile substance abuse. Bull Narcotics 2: 49–78

Hernandez-Avila CA, Ortega-Soto HA, Jasso A, Hasfura-Buenaga CA, Kranzler HR (1998) Treatment of inhalant-induced psychotic disorder with carbamazepine versus haloperidol. Psychiatr Serv 49(6): 812–815

Huxsahl JE (1999) Inhalant abuse. Minn Med 82(9): 46–48

Jumper-Thurman P, Beauvais F (1992) Treatment of volatile solvent abusers. In: Sharp CW, Beauvais F, Spence R (eds) Inhalant abuse: a volatile research agenda. NIDA Research Monograph 129. NIH Pub. No. 93-3475. National Institue on Drug Abuse, Rockville, MD (*www.drugabuse.gov/pdf/monographs*)

Kraus L, Heppekausen K, Orth B, Barrera A (2003) Europäische Schülerstudie zu Alkohol und anderen Drogen (ESPAD): Befragung von Schülerinnen und Schülern der 9. und 10. Klasse in Bayern, Berlin, Brandenburg, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen: IFT-Berichte Bd 141. Institut für Therapieforschung, München

Medina-Mora E, Ortiz A (1988) Epidemiology of solvent/inhalant abuse in Mexico. NIDA Res Monogr 85: 140–171

Misra LK, Kofoed L, Fuller W (1999) Treatment of inhalant abuse with risperidone. J Clin Psychiatry 60(9): 620

Ridenour TA (2005) Inhalants: not to be taken lightly anymore. Curr Opin Psychiatry 18(3): 243–247

Sakai JT, Hall SK, Mikulich-Gilbertson SK, Crowley TJ (2004) Inhalant use, abuse, and dependence among adolescent patients: commonly comorbid problems. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43(9): 1080–1088

U.S. Department of Health and Human Services (2001) National Household Survey on Drug Abuse 2001 (*www.oas.samhsa.gov/nhsda/2k1nhsda/vol1/toc.htm*)

40 Schizophrene Störungen

W. Wolfgang Fleischhacker, Martina Hummer und Alex Hofer

40.1 Überblick

Obwohl 100 Jahre Schizophrenieforschung und ein halbes Jahrhundert seit der Einführung der Antipsychotika verstrichen sind, hat die Arzneimittelforschung erstaunlich wenig von der Untersuchung der biologischen Grundlagen schizophrener Störungen profitiert. So war die Arzneimittelentwicklung in den letzten Jahrzehnten mehr von Zufällen als von zielgerichteter, hypothesengeleiteter Forschung dominiert. Berichte über Veränderungen im glutamatergen System wurden z. B. jahrzehntelang ignoriert. Erst seit kurzem befassen sich unabhängige akademische klinische Psychopharmakologen und auch pharmazeutische Firmen mit der Exploration von Therapiemöglichkeiten, die auf der **Modifikation des Glutamatstoffwechsels** beruhen. Einzig die Einführung von partiellen **Dopaminagonisten** in die Therapie von Schizophreniepatienten folgte einer pharmakologischen Überlegung, die sich konsequent an in der Grundlagenforschung erarbeiteten pathophysiologischen Konzepten orientierte.

Mehrerlei Gründe sind wohl für dieses Manko prägend: Zunächst imponiert die Einführung von Antipsychotika mit im Prinzip sehr ähnlichen Wirkmechanismen (im Fachjargon auch abschätzig als »Me-too-Präparate« bezeichnet) nach wie vor als ein für die Industrie hoch profitables Unterfangen. Zu dem kommt, dass es ohne Zweifel deutlich mehr Entwicklungsinvestitionen und -risiko erfordert, Medikamente auf der Basis innovativer Wirkprinzipien zu erproben. Vielleicht haben auch Enttäuschungen in den 1980-er Jahren, als viel Hoffnung auf die Modulation des gerade neu charakterisierten Enkephalinsystems gesetzt wurde, die sich nicht erfüllten, zu einer reduzierten Risikofreudigkeit beigetragen. Ebenso blieb der seit 15 Jahren bestehende Hoffnungsträger Pharmakogenetik ein solcher. Letztlich trägt sicher auch das Fehlen valider, therapierelevanter Tier- und Humanmodelle zur Schizophrenie zu diesem Problemkreis bei.

Alle o. g. Faktoren haben dazu geführt, dass zum heutigen Zeitpunkt die Behandlung von Menschen mit schizophrenen Störungen nach wie vor von Medikamenten bestimmt wird, die im Wesentlichen zu einer Blockade von Dopamin-2-Rezeptoren führen. Aufgrund der Tatsachen, dass es nach wie vor viele Patienten gibt, die auf diese Therapie unzureichend oder gar nicht ansprechen, und dass die klinische Psychopharmakologie zunehmend herausarbeitet, dass verschiedene Medikamente auch unterschiedliche Wirksamkeit in Bezug auf die Subsyndrome der Erkrankung haben, tritt die Suche nach dem *magic bullet*, das alle Facetten des Spektrums abdeckt, allerdings heute in den Hintergrund. Wahrscheinlich liegt die Zukunft in einer wissenschaftlich gestützten Optimierung von kombinatorischen Ansätzen, in denen je nach Zielsymptomatik unterschiedliche pharmakologische Mechanismen bemüht werden.

Neben einer kritischen Übersicht über gängige Therapieempfehlungen, die sich schwerpunktmäßig an evidenzbasierten Befunden orientiert, ohne aber weniger gut dokumentierte klinische Erfahrungen zu vernachlässigen, sollen im Folgenden auch verschiedene Problemfelder spezielle Berücksichtigung finden: So wird die Kombinationstherapie, und zwar sowohl die Kombination verschiedener Psychopharmaka als auch die Kombination von Psychopharmaka und psychosozialen Maßnahmen, beleuchtet. Die nach wie vor kontrovers diskutierten Fragen, ob so genannte Antipsychotika der neuen Generationen echte Vorteile gegenüber den klassischen Antipsychotika haben und inwiefern sich Nutzen-Risiko-Analysen einer pharmakologischen Therapie generalisieren lassen, nehmen einen wichtigen Stellenwert ein. Außerdem werden Themen von allgemeiner Relevanz, die über den engeren Kreis von Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum hinausgehen, zumindest angerissen. Dazu zählen die hoch versorgungsrelevanten Bereiche Compliance und partielle bzw. Non-Response.

40.2 Gesamtbehandlungsplan

Ein integratives Gesamtbehandlungskonzept für Patienten mit schizophrenen Störungen ist von zwei wesentlichen Gesichtspunkten dominiert: einerseits dem **Therapieangebot** und andererseits dem **Therapieziel**. Beide sind oft unzulänglich definiert. Das kompromittiert auch das häufig sorglos gebrauchte Schlagwort von der maßgeschneiderten Therapie. So lange unklar bleibt, ob die Stoffe für diese Maßkleidung zur Verfügung stehen und welchen individuellen Bedürfnissen sie angepasst werden muss, wird diese Forderung ein Schlagwort bleiben. Eine moderne psychiatrische Behandlung orientiert sich also einerseits an den Bedürfnissen und andererseits an den Ressourcen der Patienten.

Diese Abstimmung wird weiter dadurch kompliziert, dass sich sowohl Bedürfnisse als auch Ressourcen verlaufsabhängig prozesshaft verändern, und zwar oft unabhängig von der psychopathologischen Symptomatik. Demographische, aber auch psychosoziale Variablen, wie sie die Bedürfniswelt Gesunder beeinflussen, verändern naturgemäß auch die psychisch Kranker.

Es wird heute zunehmend klarer, dass alle behandlungsrelevanten Faktoren primär vor dem Hintergrund der **therapeutischen Allianz** zu diskutieren sind. Diesem Konzept muss sich mitunter auch die evidenzbasierte Medizin beugen. Nicht selten müssen zur Aufrechterhaltung dieser Allianz und damit der Compliance Kompromisse geschlossen werden, die neben den Prinzipien der Wissenschaft auch die der subjektiven Akzeptanz der Betroffenen berücksichtigen. In diesem Zusammenhang verliert auch die Differenzierung zwischen biologischen und psy-

chosozialen Therapiemaßnahmen zunehmend an Trennschärfe. Interaktionen zwischen medikamentösen und psychotherapeutischen Interventionen gewinnen sowohl an wissenschaftlicher als auch praktischer Bedeutung. Der Einfluss von Stigma auf die Psychopharmakotherapie und die Möglichkeit, durch Psychopharmaka indirekt Maßnahmen zur Verbesserung von Lebensqualität und psychosozialer Reintegration zu fördern, mögen hier als Beispiele dienen. Therapeuten müssen sich allerdings auf die Evidenz in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Profil einzelner Therapiebausteine verlassen können, um diese in optimaler Weise zum Nutzen der Betroffenen zusammensetzen zu können. Nur unter Einbeziehung aller dieser Überlegungen können längerfristig tragfähige therapeutische Konstrukte gemeinsam erarbeitet werden, wobei allerdings der Kliniker die letzte Verantwortung der auf seiner Ausbildungsexpertise basierenden Therapeutenrolle keineswegs leichtfertig an Betroffene, also Patienten und deren Angehörige, delegieren dürfen.

40.3 Pharmakotherapie: Allgemeine Therapieprinzipien

Da schizophrene Erkrankungen meist einen lebenslangen Verlauf haben und somit eine langfristige Therapie erfordern, ist eine kritische Nutzen-Risiko-Analyse Grundvoraussetzung jeder pharmakologischen Therapie, um eine optimale Wirkung, eine gute Compliance und somit eine gute Prognose zu erzielen. Zur Beurteilung der Wirkung eines Medikaments ist ein **mehrdimensionales Konzept** erforderlich. Neben klinischen Kriterien wie z. B. Verbesserung psychopathologischer Symptome müssen v. a. auch rehabilitative und humanitäre Kriterien sowie die Dimension der öffentlichen Sicherheit herangezogen werden.

Eine erfolgreiche pharmakologische Therapie wird nicht nur von der erwünschten Wirkung des Medikaments, sondern auch von der **Arzneimittelsicherheit** bestimmt. Das Auftreten von Nebenwirkungen kann nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern auch zu Non-Compliance führen. Des Weiteren birgt v. a. eine Langzeittherapie die Gefahr, dass Nebenwirkungen auch zu gesundheitlichen Schäden führen. Dementsprechend muss eine pharmakologische Therapie von einem regelmäßigen Monitoring begleitet werden, in dessen Rahmen nicht nur die therapeutische Wirkung, sondern insbesondere auch das Auftreten von Nebenwirkungen kontrolliert werden. Eine ausführliche Aufklärung des Patienten sowohl über die Wirkung als auch Nebenwirkungen ist nicht nur aus forensischen Gründen erforderlich, sondern auch Voraussetzung für eine tragfähige Arzt-Patient-Beziehung.

Prinzipiell sollten Entscheidungen, die pharmakologische Therapie betreffend, gemeinsam mit den Betroffenen gefällt werden. Die Erfahrungen der Patienten und ihren Nächsten sowie deren Bedenken müssen Basis für jede Nutzen-Risiko-Analyse darstellen, um die optimale Zusammenarbeit und somit den optimalen Therapieerfolg zu ermöglichen. In ◘ Abb. 40.1 ist ein Gesamtbehandlungskonzept für die pharmakologische Schizophrenietherapie zusammengefasst.

40.4 Akutbehandlung

Obwohl in der Forschung zwischen Akut- und Langzeittherapie unterschieden wird, ist der Übergang zwischen beiden im klinischen Alltag kontinuierlich. Trotzdem ist es auch in der täglichen Praxis sinnvoll, zwischen Akut- und Langzeittherapie zu unterscheiden, da die therapeutischen Ziele verschieden sind und insofern eine andere Planung und Strukturierung erfordern. Erst wenn es gelungen ist, die Ziele der Akuttherapie zu erreichen, sind die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Langzeittherapie gegeben.

Ziel der Akutbehandlung ist primär die Linderung der akuten Symptomatik, im Besonderen Agitation, Feindseligkeit, Angst sowie akute Selbst- oder Fremdgefährdung, die meist Folge der Positivsymptomatik sind (Feifel 2000). Studien zeigten, dass das subjektive Empfinden der Patienten nach Verabreichung der ersten Medikation wesentlich die weitere Akzeptanz der Therapie und somit den weiteren Krankheitsverlauf beeinflusst (Van Putten et al. 1981). Daraus wird ersichtlich, dass nicht nur die rasche Effektivität der therapeutischen Maßnahmen, sondern auch die Verträglichkeit derselben und v. a. die Frage, ob die gewählten Psychopharmaka bei den betroffenen Patienten und deren Angehörigen Akzeptanz finden, die therapeutischen Entscheidungen im Rahmen der Akuttherapie beeinflussen müssen.

Die Entscheidung, ob eine Akuttherapie im **stationären oder ambulanten Bereich** stattfinden soll, hängt von verschiedenen Faktoren ab: Bei akuter Selbst- oder Fremdgefährdung ist eine stationäre Aufnahme unumgänglich. Zur Beurteilung der Gefährdung ist es erforderlich, die psychotischen Inhalte zu überprüfen, um einschätzen zu können, inwiefern diese zu selbst- oder fremdaggressivem Verhalten führen können. Auch andere Faktoren wie die Möglichkeit einer engmaschigen ambulanten Behandlung und die Fähigkeit des Patienten, sich trotz der psychotischen Symptomatik selbst zu versorgen und den Therapieempfehlungen zu folgen, können die Entscheidung beeinflussen. Des Weiteren werden die Möglichkeit einer subsidiären Betreuungsmöglichkeit sowie die familiäre Unterstützung entscheidend sein. Auch die Komplexität und das Nebenwirkungsprofil der medikamentösen Therapie sowie die diesbezüglichen Erfahrungen von Patienten sollten in die Überlegungen zur Behandlungsstruktur mit eingeschlossen werden.

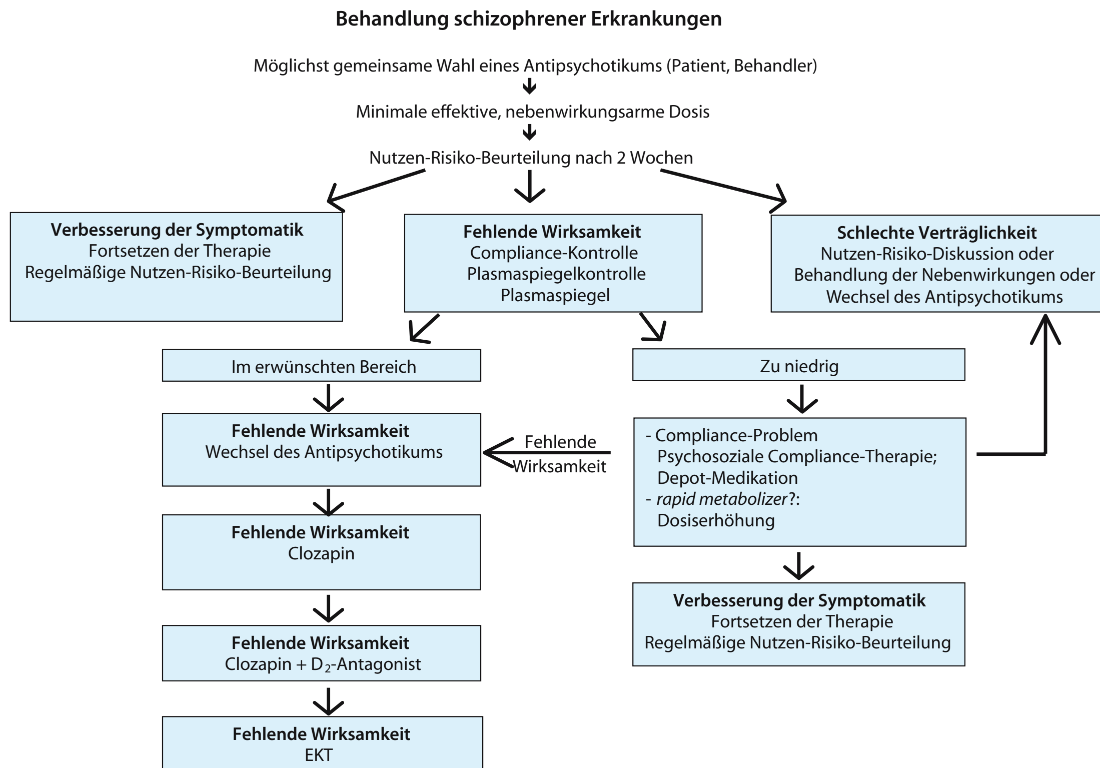


Abb. 40.1. Gesamtbehandlungskonzept für die pharmakologische Schizophrenietherapie. (Mod. nach Fleischhacker u. Hummer 2006)

Vor Beginn der medikamentösen Therapie sollte nach Möglichkeit eine genaue körperliche Untersuchung durchgeführt werden, einerseits aus differenzialdiagnostischen Erwägungen und andererseits, um Therapieentscheidungen treffen zu können, die die differenziellen Nebenwirkungsprofile einzelner Antipsychotika – die die Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von schizophrenen Erkrankungen darstellen – berücksichtigen. Die von der *American Psychiatric Association* (APA) 2004 empfohlenen Untersuchungen vor und während einer Antipsychotikatherapie zeigt Tab. 40.1.

40.4.1 Psychopharmaka in der Akutbehandlung

Neben Antipsychotika, die die Basistherapie sowohl in der Akut- als auch in der Langzeittherapie darstellen, finden v. a. Benzodiazepine zur Sedierung während der ersten Behandlungstage Anwendung. Die Verordnung anderer Pharmaka sollte vom jeweiligen Verlauf, der vorhandenen Restsymptomatik bzw. den auftretenden Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.

Da aufgrund verschiedenster Behandlungsempfehlungen die Antipsychotika der neuen Generation immer mehr an Bedeutung gewinnen, wird nach einer kurzen Abhandlung der Antipsychotika der ersten Generation in den folgenden Ausführungen das Hauptaugenmerk primär auf Antipsychotika der zweiten (bzw. neuen) Generation gelegt. (Anmerkung der Herausgeber: Die Herausgeber stimmen mit den Autoren dieses Kapitels darin überein, dass diese Terminologie derzeit grundsätzlich die beste ist; ▶ Kap. 29. Aus Gründen der Einheitlichkeit wird dennoch in den übrigen Kapiteln des Buches die Einteilung in »konventionelle« und »atypische« Antipsychotika vorgenommen.)

Antipsychotika der ersten Generation

Antipsychotika der ersten Generation können aufgrund ihrer Struktur in drei Gruppen unterteilt werden:
- Phenothiazine,
- Butyrophenone,
- andere, z. B. Thiothixen, Molindon und Loxapin.

Phenothiazine werden in unterschiedliche Klassen eingeteilt. Die aliphatische Gruppe (z. B. Chlorpromazin) ist im Vergleich zu anderen Antipsychotika der ersten Generation durch eine geringere antagonistische Potenz am Dopaminrezeptor gekennzeichnet. Im Vordergrund stehen eher antimuskarinerge, sympathische und parasympathische Aktivität und eine sedierende Wirkung. Die Piperazingruppe (Fluphenazin) wird von weniger antimuskarinergen und autonomen Nebenwirkungen, aber aufgrund der stärkeren Potenz am Dopaminrezeptor dafür häufiger von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (EPS) begleitet.

Tab. 40.1. Empfohlene Untersuchungen: Schizophrene Patienten vor und während einer Therapie mit Antipsychotika (Fleischhacker u. Hummer 2006)

Untersuchung	Zu Behandlungsbeginn	Nachuntersuchung
Körperliche Untersuchung zum Ausschluss von Begleiterkrankungen	x	Bei klinischer Indikation bzw. in den für Gesundenuntersuchung üblichen Abständen
Vitalzeichen (Puls, Blutdruck, Temperatur)	x	Regelmäßig, besonders nach Dosissteigerung
Gewicht, Größe, BMI	x	Während der ersten 6 Monate: bei jeder Visite; anschließend vierteljährlich
Hämatologie (Blutbild, evtl. Differenzialblutbild; Clozapin)	x	Clozapin: s. gesetzliche Regelung Alle anderen Substanzen: bei klinischer Indikation
Blutchemie: Elektrolyte, NFP, LFP, Schilddrüsenparameter	x	Jährlich und bei klinischer Indikation
Schwangerschaftstest	Frauen im gebärfähigen Alter	Bei klinischer Indikation
EEG, Imaging	(x)	Bei klinischer Indikation
Diabetes-Screening, Fettstoffwechsel	x Risikofaktoren erheben, Nüchternglucose	Nüchternglucose oder Hämoglobin A1c 2–4 Monate nach Therapiebeginn, anschließend jährlich
EKG	Bei kardiologischen Risikofaktoren	Bei Komedikation mit QTc-verlängernden Medikamenten, bei klinischer Indikation
Prolaktin	Bei klinischen Symptomen einer Hyperprolaktinämie	Bei klinischer Indikation
EPS-Screening	x	Bei jeder Visite
Tardive Dyskinesien	x	Antipsychotika der ersten Generation: alle 3–6 Monate (Risikopatienten alle 3 Monate) Antipsychotika der zweiten Generation: alle 6–12 Monate (Risikopatienten alle 6 Monate)
Ophtalmologische Untersuchung	Bei klinischer Indikation	Bei klinischer Indikation

BMI Body-Mass-Index, *NFP* Nierenfunktionsparameter, *LFP* Leberfunktionsparameter, *EPS* extrapyramidalmotorische Störungen

Eine starke Affinität zum Dopaminrezeptor mit wenig anticholinergen und antimuskarinergen Nebenwirkungen zeigen die **Butyrophenone** (z. B. Haloperidol). Dementsprechend haben diese Medikamente nicht nur eine ausgeprägte antipsychotische Wirkung, sondern auch ein hohes Risiko von EPS (Marder 1998).

Die Therapie mit Antipsychotika der ersten Generation soll bei Patienten nicht nur zu einer Linderung der Positivsymptome führen, sondern auch im Rahmen der Langzeittherapie ein neuerliches Auftreten der Symptomatik verhindern. Allerdings kommt es bei ca. 30% der Patienten unter Antipsychotika der ersten Generation zu keiner wesentlichen Verbesserung der Symptomatik und bei ca. 50% der Patienten nur zu einem partiellen Ansprechen (Fleischhacker 1995). Die Wirkung gegen Negativsymptome, Kognitivsymptome und affektive Symptome ist limitiert. Primäre Negativsymptome zeigen sich resistent gegen eine Antipsychotikatherapie der ersten Generation (Hawkins et al. 1999).

Antipsychotika der zweiten Generation

Clozapin stellt den Prototyp der atypischen **Antipsychotika** dar (Lieberman 1996). Obwohl alle Antipsychotika eine Beeinflussung des Dopaminrezeptors zeigen, sind Struktur und somit pharmakologische Eigenschaften der atypischen Antipsychotika sehr unterschiedlich (Waddington et al. 2003). Die Unterschiedlichkeit dieser Substanzen hat letztlich auch dazu geführt, dass die gängige Kategorie »Atypika« heute zunehmend verlassen wird, weil dafür keine wissenschaftliche Basis besteht (▶ Kap. 29). Da Aripiprazol das einzige Antipsychotikum mit einem partiellen Dopaminagonismus ist, könnte es schon als »Antipsychotikum der dritten Generation« bezeichnet werden. Im Folgenden werden die einzelnen Substanzen im Detail besprochen.

Amisulprid

Amisulprid ist ein Benzamid und zeigt einen selektiven Antagonismus für D_2- und D_3-Rezeptoren. Es hat nur eine geringe Affinität zu D_1- und nichtdopaminergen Rezeptoren. In Tierversuchen blockieren niedrige Dosierungen primär präsynaptische D_2-Autorezeptoren, was zu einer Steigerung der dopaminergen Neurotransmission führt. Bei höheren Dosierungen kommt es zu einer postsynaptischen Blockade der D_2-Rezeptoren, jedoch zu keiner oder einer nur geringen Katalepsie, worauf auf ein geringes Risiko von EPS geschlossen wurde. In positronenemissionstomographischen Studien (PET) fand sich, dass

die Blockade der D_2-Rezeptoren im Striatum und somit das Risiko von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen bei Verwendung von höheren Dosierungen zunimmt. Dosierungen zwischen 50 mg und 100 mg führen zu einer D_2-Rezeptorokkupanz im Striatum von 4–26%, während 200–800 mg 38–76% der striatalen D_2-Rezeptoren blockieren.

Wie bereits erwähnt, kann es in Abhängigkeit der Dosierung zum Auftreten von EPS kommen. Des Weiteren werden aufgrund der Prolaktinerhöhung endokrine **Nebenwirkungen** beobachtet. Außerdem wird über Insomnie, Agitation, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, aber nur selten über kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet (McKeage u. Plosker 2004).

Aripiprazol

Aripiprazol ist ein partieller Dopaminagonist mit einer hohen Affinität zu D_2- und D_3-Rezeptoren. Während die Wirkung im Bereich der 5-HT_{2A}-, 5-HT_6- und 5-HT_7-Rezeptoren eine antagonistische ist, wirkt Aripiprazol im Bereich des 5-HT_{1A}-Rezeptors partiell agonistisch. Im Tierversuch hat Aripiprazol nur eine geringgradige kataleptische Wirkung, sodass ein geringes Risiko für EPS angenommen werden kann. Des Weiteren weist die geringe striatale D_2-Rezeptor-Down-Regulation bei chronischer Anwendung auf ein geringes Potenzial hin, akute oder tardive Dyskinesien zu induzieren. Aripiprazol ist das erste wirksame Antipsychotikum mit einem partiellen Dopaminagonismus.

Die häufigsten **Nebenwirkungen** während einer Therapie mit Aripiprazol sind Schlaflosigkeit, Angst, Kopfschmerzen und Unruhe bzw. Akathisie. Aripiprazol senkt erhöhte Prolaktinspiegel, führt kaum zu Gewichtszunahme und hat laut vorliegender Literatur kaum einen negativen Einfluss auf Lipid- und Glucosestoffwechsel (Fleischhacker 2005).

Clozapin

Clozapin weist eine hohe Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren und im Vergleich dazu eine geringe Affinität zu D_2-Rezeptoren auf. Des Weiteren zeigt Clozapin eine antagonistische Wirkung im Bereich von D_4- und D_1-Rezeptoren sowie eine ausgeprägte antagonistische Wirkung im Bereich von histaminergen (H_1), muskarinergen (M) und adrenergen Rezeptoren. In zahlreichen Studien wurde die Überlegenheit von Clozapin der Behandlung von therapieresistenten schizophrenen bei Patienten nachgewiesen.

Unter Clozapintherapie sind orthostatische Hypotension, Sedierung, metabolische Nebenwirkungen, Speichelfluss sowie bei höheren Dosen epileptische Manifestationen die häufigsten **unerwünschten Effekte** (Fitzsimons et al. 2005; Fleischhacker 1999b). Aufgrund des Risikos einer Agranulozytose bei 0,8% der behandelten Patienten ist eine regelmäßige Blutbildkontrolle während einer Therapie mit Clozapin vorgeschrieben. Wegen des Nebenwirkungsprofils stellt Clozapin ein **Medikament der dritten Wahl** dar.

Quetiapin

Quetiapin zeigt eine Affinität zu folgenden Rezeptoren in absteigender Potenz: H_1- > 5-HT(5-HT_{2A} > 5-HT_7)- = $\alpha_{1/2}$- > D_2- ≥ D_1- = M-Rezeptoren.

PET-Untersuchungen zeigen, dass – vergleichbar mit Clozapin und im Gegensatz zu den meisten anderen Antipsychotika – die D_2-Rezeptorblockade gering ist. In klinischen Studien wird beschrieben, dass die Wirkung von Quetiapin in Dosierungen bis 750 mg/d gegen Positivsymptome der von Antipsychotika der ersten Generation entspricht. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass mithilfe von Quetiapin eine positive Beeinflussung der depressiven Symptomatik und möglicherweise auch kognitiver Defizite erzielt werden kann. Obwohl insgesamt eine geringe Inzidenz von **Nebenwirkungen** angegeben wird, werden am häufigsten Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Obstipation, Dyspepsie und orthostatische Hypotension berichtet (Cheer u. Wagstaff 2004).

Risperidon

Risperidon ist ein Benzisoxazol mit einer kombinierten 5-HT_2/D_2-Aktivität. Ferner besteht eine Affinität zu α_1- und H_1-Rezeptoren. Risperidon wird über den aktiven Metaboliten 9-OH-Risperidon abgebaut. PET-Studien ergaben, dass Dosierungen > 6–8 mg/d zu einer weiteren Dopaminblockade führen, während die Serotoninblockade gesättigt zu sein scheint, was eine Erklärung für das dosisabhängige Auftreten von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen sein könnte. Auch Risperidon verbessert neben Positivsymptomen kognitive Defizite, Negativsymptome und depressive Begleitsymptome.

Risperidon erhöht den Prolaktinspiegel in einem Ausmaß, das mindestens dem einer Therapie mit Antipsychotika der ersten Generation entspricht. Als weitere **Nebenwirkungen** werden Übelkeit, Insomnie, Angst und Agitation erwähnt (Möller 2005).

Olanzapin

Olanzapin ist ein Thienobenzodiazepin. Die hohe Affinität zu 5-HT- und D_2-Rezeptoren sowie zu muskarinergen und histaminergen Rezeptoren ist ähnlich wie bei Clozapin. PET-Studien zeigen im Rahmen von therapeutischen Dosierungen eine stärkere Dopaminokkupanz als Clozapin. Wird die Dosierung von Olanzapin über 20 mg gesteigert, kommt es, ähnlich wie bei Risperidon, zu einer weiteren Dopaminblockade bei gesättigter Serotoninblockade und damit wahrscheinlich zu einem gesteigerten Risiko von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. Wie für alle anderen neuen Antipsychotika ist auch die Wirkung von Olanzapin gegen Positivsymptome der von Antipsychotika der ersten Generation zumindest vergleichbar. Ebenso ist eine Überlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit im Be-

reich von Negativsymptomen, aber auch von depressiven Symptomen und kognitiven Defiziten, beschrieben.

Die problematischsten **Nebenwirkungen** im Zusammenhang mit Olanzapin finden sich im Stoffwechselbereich: Gewichtszunahme, erhöhte Blutfettwerte und Störungen des Glucosestoffwechsels sind gut dokumentiert. Andere Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Verstopfung, Mundtrockenheit und Erhöhung der Leberenzyme. Trotz struktureller Ähnlichkeit zu Clozapin besteht ein deutlicher Unterschied im Agranulozytoserisiko. Es gibt lediglich seltene Fallberichte, die darauf hinweisen, dass ein geringes Risiko nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann (Lund u. Perry 2000).

Sertindol

Sertindol ist ein Indolderivat mit einer antagonistischen Wirkung an 5-HT- > α_1- > D_2-Rezeptoren. In präklinischen Modellen wurde ein geringes Risiko für motorische Nebenwirkungen festgestellt. Die Wirkung gegen Positivsymptome ist vergleichbar mit der der Antipsychotika der ersten Generation. Eine Einjahresstudie belegte die Überlegenheit gegenüber Haloperidol in Bezug auf die Verbesserung von Negativsymptomen. Außerdem wurde beschrieben, dass Patienten während einer Therapie mit Sertindol eine bessere Compliance zeigen und seltener hospitalisiert werden.

Die am häufigsten berichteten **Nebenwirkungen** sind eine Anschwellung der Nasenschleimhaut, ein reduziertes Ejakulationsvolumen, Gewichtszunahme und eine QTc-Verlängerung. Aufgrund letzterer Nebenwirkung wurde Sertindol vorübergehend vom Markt zurückgezogen und ist erst seit kurzem wieder unter restriktiven Bedingungen verschreibbar (Perquin u. Steinert 2004).

Ziprasidon

Ziprasidon, ein Indolderivat, hat eine antagonistische Wirkung an Serotonin-, Dopamin- und Histaminrezeptoren. Zusätzlich wird die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin inhibiert. Auch für Ziprasidon ist eine stärkere Blockade des Serotonin- als des Dopaminrezeptors beschrieben. Präklinische Studien weisen auf ein geringes Potenzial für motorische Nebenwirkungen hin. Die Wirkung von Ziprasidon ist im Bereich von Positivsymptomen ähnlich der von Antipsychotika der ersten Generation. In plazebokontrollierten Studien zeigte sich Ziprasidon im Bereich von affektiven Symptomen Plazebo überlegen.

Die häufigsten **Nebenwirkungen** sind Müdigkeit, Übelkeit und Verstopfung. Im Unterschied zu den meisten anderen neuen Antipsychotika ist das Risiko für Gewichtszunahme während einer Therapie mit Ziprasidon vergleichbar zu Plazebo (Ballas et al. 2004).

Zotepin

Zotepin ist ein Dibenzodiazepin, mit einer hohen Affinität zu und einer antagonistischen Wirkung an 5-HT- = α_1- = H_1- > D_2- > D_1-Rezeptoren. Des Weiteren wird durch Zotepin die Wiederaufnahme von Noradrenalin gehemmt. Präklinische Studien beschreiben ein geringes Risiko von motorischen Nebenwirkungen. Klinische Studien zeigen, dass Zotepin in Dosierungen zwischen 150 mg und 200 mg der Wirkung von Plazebo und 300–600 mg Chlorpromazin in Bezug auf die Verbesserung von Positivsymptomen überlegen ist. Diesbezüglich ist die Wirkung vergleichbar mit 10–20 mg Haloperidol, jedoch überlegen in Bezug auf die Verbesserung von Negativsymptomen.

Die häufigsten **Nebenwirkungen** sind orthostatische Hypotension, Müdigkeit und Gewichtszunahme (Balestrieri et al. 2000).

40.4.2 Auswahl des Antipsychotikums

Die **Auswahl des Antipsychotikums** wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Ist die **Wirkung** das entscheidende Auswahlkriterium, so wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass der Effekt von Antipsychotika der ersten und zweiten Generation gegen Positivsymptome vergleichbar ist (Remington u. Kapur 2000). Im Gegensatz dazu gibt es für Symptome außerhalb des psychotischen Spektrums viele Hinweise auf zumindest moderate Vorteile der neueren Medikamente (Sartorius et al. 2002, 2003). Es gibt allerdings zwei große Studien, in denen ältere und neuere Antipsychotika bei chronisch Schizophreniekranken untersucht wurden, in denen neuere Antipsychotika, mit Ausnahme von Clozapin, keinen Effektivitätsvorteil gegenüber traditionellen Antipsychotika zeigten (Lieberman et al 2005; Jones et al. 2006). Für **Clozapin** konnte in einer Doppelblindstudie auch eine Reduktion von Suizidversuchen nachgewiesen werden (Meltzer et al. 2003).

Inwiefern Antipsychotika der zweiten Generation in der Behandlung von primären Negativsymptomen und kognitiven Symptomen den älteren Medikamenten wirklich überlegen sind, kann noch nicht mit letzter Gewissheit beantwortet werden. Nur für **Amisulprid** konnte im Vergleich mit Plazebo eine signifikant bessere Wirkung gegen primäre Negativsymptome gefunden werden (Storosum et al. 2002). Es scheint, dass Antipsychotika der zweiten Generation sich nicht nur von denen der ersten Generation abheben, sondern auch untereinander Unterschiede aufweisen. Verschiedene Antipsychotika können zudem auch bei einzelnen Patienten unterschiedlich wirken (Davis et al. 2003).

Das **Nebenwirkungsprofil** unterscheidet sich sowohl zwischen als auch innerhalb der Gruppen von Antipsychotika deutlich. Auf diese wird in ▶ 40.4.3 genauer eingegangen.

In der **Akuttherapie** stellen die unterschiedlichen **Darreichungsformen** ein weiteres Auswahlkriterium dar.

Zum Management von Patienten, die aufgrund ihrer Symptomatik nicht in der Lage sind, zu kooperieren, und bei denen eine rasche Beeinflussung von psychopathologischen und Verhaltensauffälligkeiten erforderlich ist, kann eine parenterale Gabe von Medikamenten indiziert sein. Zur Akuttherapie stehen kurz wirksame Medikamente, sowohl der ersten als auch der zweiten Generation, zur i.m.-Gabe zur Verfügung (Battaglia 2005). Depotpräparate sind aufgrund der langen Dauer bis zum Erreichen der maximalen Wirksamkeit und der langen Eliminationszeit in der Akuttherapie primär nicht sinnvoll. Bei Patienten mit Compliance-Problemen kann jedoch eine rasche Umstellung auf ein Depotpräparat nach erfolgreicher Einstellung auf eine orale Medikation erforderlich sein. Derzeit steht von den Antipsychotika der zweiten Generation nur Risperidon als Depotpräparat zur Verfügung (Harrison u. Goa 2004).

Ferner spielen **pharmakoökonomische Überlegungen** bei der Auswahl von Medikamenten eine immer größere Rolle. Im Rahmen solcher Überlegungen müssen allerdings neben Medikamentenkosten stets auch andere relevante Kosten, wie z. B. die von Krankenhausaufenthalten oder Arbeitsunfähigkeit, Beachtung finden, um einen fairen Vergleich zu gewährleisten. Nicht selten helfen teurere und effizientere Medikamente in diesen Bereichen, Kosten zu sparen, indem sie die Notwendigkeit von stationärer Behandlung reduzieren.

40.4.3 Nebenwirkungen der Antipsychotika in der Akuttherapie

Extrapyramidalmotorische Störungen

Die Wahrscheinlichkeit von **akuten extrapyramidalen Nebenwirkungen** ist während einer Therapie mit Antipsychotika der ersten Generation wesentlich größer und wird mit ca. 60% beziffert. Prinzipiell können alle Antipsychotika der ersten und zweiten Generation EPS induzieren, das Risiko ist jedoch unter den neueren Medikamenten geringer und bei Clozapin am geringsten (Fleischhacker u. Widschwendter 2005). Geddes et al. (2000) haben kritisch angemerkt, dieser Vorteil der neuen Antipsychotika sei im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass in klinischen Studien meist sehr hohe Dosen des Vergleichspräparats aus der Gruppe der konventionellen Antipsychotika Verwendung fanden. Dieser Vorteil verschwände, wenn man nur Studien in Betracht zöge, in denen Haloperidol-Dosen von ≤ 12 mg/d zum Einsatz kommen. Dieser Annahme widersprechen jedoch sowohl ältere als auch neuere Untersuchungen, in denen die Referenzsubstanz Haloperidol deutlich niedriger dosiert wurde und trotzdem zu einer höheren EPS-Wahrscheinlichkeit führte (Schooler et al. 2005; Zimbroff et al. 1997).

Während der Akuttherapie sollte besonders auf das Auftreten einer **Akathisie** geachtet werden, da diese mit einer psychotischen Unruhe verwechselt werden kann, die andere therapeutische Maßnahmen erfordert. Neben einer Dosisreduktion werden in erster Linie β-Blocker, welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden (z. B. Propranolol 30–120 mg/d), empfohlen, gefolgt von Antiparkinsonmitteln und Benzodiazepinen (Remington u. Bezchlibnyk-Butler 1996).

Akute Dystonien können auch schon nach der ersten Medikamentendosis auftreten, typischerweise jedoch innerhalb der ersten sieben Tage. Anticholinergika (z. B. Benztropin) sind Mittel der Wahl zur Therapie von akuten Dystonien.

Ein **antipsychotikainduziertes Parkinson-Syndrom** entwickelt sich üblicherweise Tage bis Wochen nach Therapiebeginn. Auch hier empfehlen sich in erster Linie die Reduktion der Antipsychotikadosis oder die Gabe eines Anticholinergikums (Fleischhacker u. Widschwendter 2005; Remington u. Bezchlibnyk-Butler 1996). Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen von Anticholinergika sollte 14 Tage nach Abklingen der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen ein Absetzversuch (Dosis ausschleichen) des Anticholinergikums durchgeführt werden. Kommt es zum Auftreten von EPS und führen diese trotz Therapie zu einer Beeinträchtigung des Patienten, muss ein Wechsel des Antipsychotikums überlegt werden.

Prolaktinanstieg

Während alle Antipsychotika der ersten Generation mit einem **Prolaktinanstieg** assoziiert sind, findet man persistierende erhöhte Plasmaspiegel dieses Hormons bei den neuen Antipsychotika nur unter **Amisulprid** oder **Risperidon**. Auch **Zotepin** kann mit einem Prolaktinanstieg assoziiert sein. Während einer Therapie mit Olanzapin oder Ziprasidon ist er meist nur transient und klinisch kaum von Bedeutung. Clozapin und Quetiapin sowie Aripiprazol führen üblicherweise nicht zu einem Prolaktinanstieg (Hummer u. Huber 2004). Kommt es zum Auftreten von prolaktinassoziierten Nebenwirkungen, muss im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Analyse eine medikamentöse Umstellung erwogen werden. Bei einer klinisch asymptomatischen Hyperprolaktinämie sind nach heutigem Wissensstand mit Ausnahme von regelmäßigen Kontrollen und einer verstärkten Aufmerksamkeit im Hinblick auf mögliche prolaktinassoziierte Nebenwirkungen keine Maßnahmen erforderlich.

Sexualstörungen sind häufige Nebenwirkungen und wurden auch unabhängig von Veränderungen des Prolaktinspiegels beobachtet (Hummer et al. 1999).

Gewichtszunahme und metabolische Nebenwirkungen

Gewichtszunahme ist eine weitere Nebenwirkung, die mitunter als Auswahlkriterium für oder gegen ein bestimmtes Antipsychotikum herangezogen wird. **Clozapin**

und **Olanzapin** sind am häufigsten mit einer Gewichtszunahme assoziiert. Ziprasidon und Aripiprazol scheinen den geringsten Einfluss auf das Gewicht zu haben (Allison u. Casey 2001; *American Diabetes Association* et al. 2004). Neben einer Gewichtszunahme sind auch andere **metabolische Nebenwirkungen** wie Diabetes mellitus und Veränderungen des Fettstoffwechsels zu beachten (Newcomer 2005).

Kardiovaskuläre Effekte

Hypotension ist eine der häufigsten **kardiovaskulären Nebenwirkungen,** die v. a. bei Medikamenten mit α_1-antagonistischer Wirkung auftritt und bei rascher Auftitrierung zu erheblicher Sturzgefahr führen kann (Miyamoto et al. 2003). Die klinische Relevanz von unter Antipsychotika beschriebenen **EKG-Veränderungen,** wie Verlängerungen des QT- und PR-Intervalls sowie der ST-Depression und einer Abflachung der T-Welle, sind derzeit noch nicht hinreichend geklärt (Ames et al. 2002). Liegt ein kardialer Risikofaktor vor, ist vor einer Therapie mit Ziprasidon eine EKG-Kontrolle durchzuführen (APA 2004).

Weitere unerwünschte Effekte

Während der Akuttherapie ist eine **Sedierung** häufig erwünscht. Kommt es zu keiner Adaptation, kann diese jedoch zu einer massiven Beeinträchtigung in der Langzeittherapie führen (Hummer u. Fleischhacker 2000).

Das **maligne neuroleptische Syndrom** (MNS) wurde während einer Therapie mit Antipsychotika der ersten und zweiten Generation beschrieben. Insgesamt liegt die Inzidenz jedoch deutlich unter 1% (Caroff u. Mann 1993). **Gastrointestinale Nebenwirkungen** wie Obstipation und Mundtrockenheit verlangen v. a. supportive Maßnahmen, wie z. B. Ernährungsberatung. Transaminaseerhöhungen finden sich bei Antipsychotika der ersten und zweiten Generation (Hummer et al.1997). **Hämatologische Nebenwirkungen** und die **Senkung der Krampfschwelle** erfordern begleitende Kontrollen, und zwar des Differenzialblutbildes während einer Clozapinbehandlung und des EEG im Rahmen der Behandlung von Hochrisikopatienten. Dazu gehören primär Patienten mit Substratschäden des Gehirns oder solche, die mit hohen Dosen von niederpotenten Antipsychotika (z. B. Zotepin, Clozapin) behandelt werden (Hummer u. Fleischhacker 2000). Die wichtigsten Nebenwirkungen von Antipsychotika sind in Tab. 40.2 zusammengefasst.

Box

Um eine sichere Therapie mit Antipsychotika zu ermöglichen, sollten regelmäßige Begleituntersuchungen durchgeführt werden. Diesbezügliche Empfehlungen wurden von verschiedenen Gesellschaften ausgearbeitet. Die modifizierten APA-Richtlinien sind in Tab. 40.1 zusammengefasst.

Tab. 40.2. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der Antipsychotika (Lambert et al. 2006)

Extrapyramidalmotorisch	Akute Dystonie Akute Dyskinesie Akute Akathisie Parkinson-Syndrom Tardive Dyskinesie Tardive Dystonie (tardive Akathisie)
Anticholinerg	Mundtrockenheit Obstipation Akkomodationsstörung Harnretention Sexualstörungen
Antiadrenerg	Orthostatische Hypotension EKG-Veränderungen: Tachykardie Tachyarrhythmie ST-Strecken-Senkung Abgeflachte U-Wellen QT-Verlängerung Sexualstörungen
Ophthalmologisch	Linsenveränderungen Retinopathia pigmentosa
Endokrin, metabolisch	Prolaktinerhöhung Gynäkomastie Sexualstörungen Gewichtszunahme Glucose- und Fettstoffwechselstörungen
Hämatologisch	Eosinophilie Leukozytose Leukopenie Agranulozytose
Hepatisch	Transaminasen-Erhöhung
Dermatologisch	Photosensitivität Seborrhoische Dermatitis
Sexuell	Libidoreduktion Orgasmusstörungen Erektile Dysfunktion inkl. Priapismus Ejakulationsstörungen Ejaculatio praecox
Sonstige	EEG-Veränderungen, epileptische Manifestationen Malignes Neuroleptikasyndrom

40.4.4 Dosisfindung

Die **Dosierung** der Medikation zu finden, bei welcher eine maximale Wirkung bei minimalen oder nach Möglichkeit keine Nebenwirkungen erzielt werden, ist nach wie vor eine der größten Herausforderungen der Psychopharmakologie. Der optimale Dosisbereich wird für Antipsychotika der ersten Generation zwischen 300 mg/d und 600 mg/d **Chlorpromazinäquivalente** angegeben. Wird innerhalb dieses Dosisbereichs keine optimale Wirkung erzielt, ist es unwahrscheinlich, dass durch eine weitere

Dosissteigerung eine zusätzliche Verbesserung der Symptomatik oder ein rascherer Wirkungseintritt erzielt werden kann. Es besteht jedoch die Gefahr eines vermehrten Auftretens von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, die den Therapieerfolg gefährden können (Coffman et al. 1987; Baldessarini et al. 1988).

Die derzeit gültigen Dosisempfehlungen für Antipsychotika der zweiten Generation entsprechen den Empfehlungen der Hersteller und finden sich in den Gebrauchsinformationen. Im klinischen Alltag werden **Olanzapin**, **Quetiapin** und **Ziprasidon** mitunter höher dosiert (APA 2004). Bisher ist nicht sicher, ob dadurch eine Behandlungsoptimierung erzielt werden kann. Die Dosisempfehlungen für **Clozapin** variieren. Deutliche Unterschiede sind v. a. zwischen Amerika und Europa gegeben. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in Amerika Clozapin restriktiver verschrieben wird als in Europa und ausschließlich bei schwer therapieresistenten Patienten eingesetzt wird (Pollack et al. 1995). Eine Übersicht über gängige Dosisempfehlungen gibt Tab. 40.3.

Mitunter werden auch **Plasmaspiegelbestimmungen** zur optimalen Dosisfindung durchgeführt, obwohl beschrieben ist, dass bei gleicher Dosierung große interindividuelle Plasmaspiegelunterschiede bestehen (Kurz et al. 1998).

Tab. 40.3. Dosierung von Antipsychotika in der Akutbehandlung[a] (Fleischhacker u. Hummer 2006)

	Erste Episode (mg/d)	Multiple Episode (mg/d)	Höchste Akutdosis (mg/d)
Antipsychotika der neuen Generation			
Amisulprid	400–800	600–800	1200
Aripiprazol	15–30	15–30	30
Clozapin	300–500	400–600	850
Olanzapin	10–20	15–25	40
Quetiapin	350–700	500–800	1600
Risperidon	2,5–5,0	4,0–6,5	10
Ziprasidon	100–160	140–180	400
Zotepin	75–200	100–300	300
Konventionelle Antipsychotika			
Chlorpromazin	200–650	400–800	950
Flupentixol	3–10	20–40	40
Fluphenazin	2,5–15,0	5,0–22,5	25
Haloperidol	1–10	5–20	40
Perphenazin	8–38	16–48	56
Trifluoperazin	5–30	10–35	40

[a] Dies sind generelle Empfehlungen; es gibt eine erhebliche interindividuelle Schwankungsbreite

Box

Trotz zahlreicher Empfehlungen bezüglich optimaler Plasmaspiegel muss eingeschränkt werden, dass bisher für kein Antipsychotikum optimale Plasmaspiegel-Wirkungs-Beziehungen gefunden wurden. Trotzdem sollte im klinischen Alltag bei Wirkungslosigkeit der Medikation eine Plasmaspiegelbestimmung durchgeführt werden, um eventuelle Resorptionsstörungen oder mangelnde Compliance auszuschließen. Nebenwirkungen können mitunter ein Hinweis auf unerwartet hohe Plasmaspiegel sein, die auch bei Kombinationstherapien durch Medikamenteninteraktionen oder bei Metabolisierungsstörungen auftreten können.

40.4.5 Dauer der Akutbehandlung, Medikamentenumstellung und Begleitmedikation

Die **Dauer der Akuttherapie** kann nicht generell festgelegt werden, da sie von der Verbesserung der Symptomatik abhängig ist. Es stellt sich vielmehr oft die Frage, wie lange trotz ausbleibenden Wirkungseintritts eine bestehende Therapie beibehalten werden sollte. Kommt es innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen zu einer Verbesserung von unspezifischen Symptomen wie Schlafstörungen, Angst oder Agitation, sollte die Therapie fortgesetzt werden. Kommt es zu keinerlei Verbesserung während dieser Zeit, sollte nach Überprüfung von Diagnose und Therapie eine Medikamentenumstellung erwogen werden. Die Empfehlung der APA aus dem Jahr 2000 lautet, dass die Therapie nach Erreichen einer adäquaten Dosierung mindestens drei Wochen lang fortgesetzt werden sollte, bevor eine Umstellung aufgrund von Wirkungslosigkeit in Betracht gezogen wird. Im deutschsprachigen Raum wird üblicherweise etwas früher umgestellt, was durchaus auch im Einklang mit einer neuen Untersuchung von Kapur et al. (2005) ist, die schon 24 h nach Behandlungsbeginn Veränderungen von schizophrenen Kernsymptomen beschreibt.

Neben der Umstellung werden auch folgende Alternativen empfohlen (Marder 1996):
- Falls es die Psychopathologie erlaubt, ein längeres Zuwarten ohne Veränderung der Therapie,
- Zugabe eines weiteren Psychopharmakons,
- Höherdosierung der bestehenden Therapie.

In der bestehenden Literatur wird kein Hinweis gefunden, dass durch Hochdosierung eine bessere Wirkung erreicht werden kann, weshalb diese Strategie nur in Ausnahmefällen Anwendung finden sollte (Thompson 1994).

Box

Prinzipiell sollten in der Akuttherapie jene Medikamente Verwendung finden, die auch für die Langzeittherapie geplant sind, da bei Therapieumstellungen immer das Risiko eines Rückfalls besteht oder neu auftretende Nebenwirkungen den Therapieerfolg gefährden können.

Die Gabe einer **Zusatzmedikation** dient nicht nur der Behandlung von Zusatzdiagnosen, sondern wird mitunter auch eingesetzt, um die Wirkung von Antipsychotika zu verstärken. Die kurzfristige Gabe von **Benzodiazepinen** in der Akuttherapie erfolgt primär, um Angst und Agitation zu lindern. In der Akutsituation konnte z. B. gezeigt werden, dass die Kombination von Lorazepam (Dosierungen bis zu 10 mg/d) mit einem hochpotenten Antipsychotikum sicherer und effektiver ist, um Erregungszustände und Agitation zu behandeln, als hohe Dosierungen einer antipsychotischen Monotherapie (Sharif 1998). Nach Verbesserung der Zielsymptomatik sollte versucht werden, die Benzodiazepine so baldmöglichst abzusetzen, um das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung zu vermeiden.

Bei der zusätzlichen Gabe von **Lithium** wurden eine Verbesserung affektiver Symptome sowie von impulsivem und gespanntem Verhalten beschrieben. Lithiummonotherapie hat keinen antipsychotischen Effekt. Der Rückgang von Feindseligkeit und Aggression durch die Beigabe von Lithium ist wahrscheinlich auf die Verbesserung manischer Begleitsymptome zurückzuführen. Bei einer additiven Verwendung von Lithium ist zu beachten, dass es zu einer Verschlechterung bestehender EPS sowie zum Auftreten kognitiver Nebenwirkungen kommen kann (Siris 1993).

Adjunktive **Antikonvulsiva** führen v. a. bei Patienten mit impulsivem und aggressivem Verhalten oder mit einem auffälligen EEG zu einer Therapieoptimierung. Die Verwendung von Carbamazepin wird aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der hepatischen Enzyminduktion nicht empfohlen. Valproat wird selten bei therapieresistenten Patienten gemeinsam mit hoch dosiertem Clozapin eingesetzt, um das Anfallsrisiko zu minimieren (Siris 1993). In Summe ist die häufige Begleitverschreibung von Stimmungsstabilisatoren aus der Sicht einer evidenzbasierten Therapie höchst kritisch zu bewerten.

Obwohl die Additivtherapie mit **Antidepressiva** gängige klinische Praxis ist, gibt es dazu kaum Evidenz. Trizyklische Antidepressiva haben sich als wirksam in der Behandlung postpsychotischer depressiver Syndrome erwiesen. In der Akuttherapie scheint die Monotherapie v. a. mit neuen Antipsychotika ausreichend, um koexistierende depressive Syndrome zu behandeln (Hausmann u. Fleischhacker 2000).

Auf die speziellen Aspekte einer pharmakologischen Kombinationstherapie bei Patienten mit Therapieresistenz wird in ▶ 40.7 eingegangen.

40.4.6 Behandlung ersterkrankter Patienten

Die Behandlung von **ersterkrankten Patienten** unterscheidet sich vom Management von Patienten mit einer akuten Exazerbation einer chronisch schizophrenen Erkrankung in verschiedenen Aspekten: Obwohl Patienten mit einer Ersterkrankung auch häufig unter kognitiven Defiziten und schlechter psychosozialer Anpassung leiden, sprechen sie insgesamt besser auf eine antipsychotische Therapie an als mehrfach Erkrankte. Die für eine Remission benötigte Antipsychotikadosis ist niedriger als bei mehrfach Erkrankten, zudem zeigen diese Patienten auch eine größere Sensitivität hinsichtlich Nebenwirkungen (Remington et al. 1998). Ferner weisen Antipsychotika der zweiten Generation in der Behandlung von Patienten mit Ersterkrankungen deutlichere Vorteile im Vergleich zu Antipsychotika der ersten Generation auf (Kahn et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

40.4.7 Notfallsituationen

In **Notfallsituationen** ist eine Zusammenarbeit zwischen Patienten und Therapeuten oft nicht mehr möglich, sodass bei Gefahr für den Patienten oder seine Umgebung eine **parenterale Medikation** verabreicht werden muss. Zur Behandlung solcher akut agitierten Zustandsbilder stehen als Antipsychotika der zweiten Generation zurzeit **Olanzapin** und **Ziprasidon** als kurz wirksame i.m.-Darreichungsform zur Verfügung, eine i.m.-Form von Aripiprazol ist derzeit im Registrierungsprozess. Die Wirkung dieser Medikamente ist vergleichbar mit **Haloperidol** i.m., das jedoch den Nachteil des großen Risikos von EPS hat. Außerdem können eine medikamentös induzierte Dysphorie oder eine Akathisie, die häufiger als Nebenwirkung während einer Therapie mit Antipsychotika der ersten Generation gefunden werden, zu einer weiteren Verschlechterung des akuten Zustandsbildes führen.

Die genannten neuen Medikamente wurden ausschließlich gegen Haloperidol i.m. geprüft, da die i.v.-Verwendung von Haloperidol zur Behandlung von Patienten mit akut agitierten Zustandsbildern nicht generell üblich ist. Im Rahmen der Nutzen-Risiko-Kalkulation werden bei Notfallsituationen häufig **Benzodiazepine** (auch parenteral) als Zusatzmedikation verwendet (Battaglia 2005; Pereira et al. 2007). Generell gilt, dass Patienten immer zuerst eine orale Medikation angeboten werden sollte.

40.5 Prophylaxe und Erhaltungstherapie

In der Langzeitbehandlung von Patienten mit schizophrenen Störungen wird häufig zwischen Erhaltungstherapie (im angloamerikanischen Raum als *maintenance* oder *continuation treatment* bezeichnet) und Rezidivprophylaxe (*relapse* oder *recurrence prevention*) unterschieden. Im klinischen Fachgebrauch werden diese Begriffe oft vermengt, obwohl sich dazu durchgeführte Studien im

Design deutlich voneinander absetzen: In **Erhaltungsstudien** werden üblicherweise Patienten mit akuten psychotischen Episoden eingeschlossen, bei denen nach Abklingen der akuten Symptomatik die Therapie unter kontrollierten Versuchsbedingungen einfach weitergeführt wird. Das klassische Design zur **Rezidivprophylaxe** wäre eine randomisierte Therapieumstellung bei Patienten mit stabiler Symptomatik auf entweder das zu untersuchende Medikament oder Plazebo.

Allerdings sind schon durch die Patientenselektion für diese beiden Studientypen unterschiedliche Aussagen zu erwarten. Im therapeutischen Alltag und nach Durchsicht der relevanten Literatur darf heute davon ausgegangen werden, dass wirksame Antipsychotika in beiden Arten der klinischen Prüfung gute Wirkung zeigen (Miyamoto et al. 2003; APA 2004; Gaebel u. Falkai 1998; Fleischhacker 2000). Obwohl man also im Sinne einer evidenzbasierten Medizin auf diese unterschiedlichen Studiendesigns Rücksicht nehmen müsste, lassen sich Ergebnisse mit gewisser Voraussicht aus dem einen Studientyp auch auf den anderen extrapolieren. Dies lässt sich aus Arzneimittelentwicklungen ableiten, bei der beide Prüfungsvarianten zum Einsatz kamen.

Auch in der täglichen klinischen Praxis lässt sich zumeist schwer festmachen, wann eine Erhaltungstherapie in eine Rezidivprophylaxe übergeht. Als arbiträres Zeitkriterium wird mitunter definiert, dass die Periode 3–6 Monate nach Abklingen der akuten, zumeist positiven Symptomatik als Erhaltungstherapie bezeichnet wird, während der die Stabilisierung der Symptomremission hauptsächliches Therapieziel ist. Dazu muss kritisch angemerkt werden, dass viele Patienten in dieser Behandlungsphase nach wie vor deutliche **Restsymptome** haben und dass man sich keineswegs damit zufrieden geben darf, diese »stabil« zu halten.

Etwas klarer ist die Begriffsbildung für die Rezidivprophylaxe bei der Gruppe von Patienten, die eine echte Symptomfreiheit erreichen. Hier besteht eine Restitutio ad integrum, und eine weiterführende antipsychotische Therapie soll helfen, das Rückfallsrisiko so weit wie möglich zu reduzieren. Trotz der Vermischung der Begriffe soll im Folgenden, dort wo einzelne Studien zur Langzeittherapie zitiert werden, angeführt werden, aus welcher Art von Studie die Befunde resultieren.

Wie schon in ▶ 40.1 formuliert, ist an dieser Stelle noch einmal darauf hinzuweisen, dass auch für diese Behandlungsphasen eine detaillierte Zieldefinition Conditio sine qua non ist (APA 2004). Naturgemäß ist diese mit Patienten und ihren Angehörigen abzustimmen. Entscheidend wird sein, dass alle Mitglieder des therapeutischen Teams die Erreichung dieser Ziele gemeinsam verfolgen. Ultimatives Therapieziel ist die vollständige psychosoziale Reintegration von Patienten. Dem individuellen Krankheitsverlauf entsprechend, wird man sich jedoch oft mit Kompromissen zufrieden geben müssen. Diese werden sich sowohl an den verfügbaren Ressourcen der Patienten als auch am vorhandenen therapeutischen Angebot orientieren.

Voraussetzung für die Erreichung jedweden Therapieziels ist eine funktionierende **therapeutische Allianz**, die im Wesentlichen auf einem funktionsfähigen Arzt-Patient-Verhältnis fußt. Noch stärker als in der Akutphase werden dadurch **Mitarbeit und Compliance** von Patienten bestimmt (Olfson et al. 2000). Letztere nimmt mit zunehmender Behandlungsdauer deutlich ab, sodass die Compliance fördernde Maßnahmen jeglicher Art besonders in dieser Behandlungsperiode an Bedeutung gewinnen (Fleischhacker et al. 2003b). Die Erfahrung lehrt, dass auch in der Langzeitbehandlung ganze Therapiesitzungen dem Kapitel Compliance gewidmet werden müssen, da es sich bei dieser um eine dynamische Behandlungsvariable handelt, die auch großen qualitativen Veränderungen unterliegt. Nicht immer sind diese Veränderungen direkt vom Behandlungserfolg abhängig, Umstellungen des privaten oder beruflichen Umfeldes bedingen nicht selten auch Modifikationen in Bezug auf die Einstellung zum therapeutischen Angebot und damit konsequenterweise auch zu einer Psychopharmakotherapie.

Die **Langzeitverschreibung von Antipsychotika** stellt ohne Zweifel die bestuntersuchte und erfolgreichste Langzeittherapiemaßnahme bei Schizophrenie dar (Gilbert et al. 1995; Marder u. Wirshing 2003; Csernansky u. Newcomer 1995; Kissling 1991; Fleischhacker 1999a). In Analogie zu den schon in ▶ 40.2 apostrophierten Ausführungen spielen auch hier nichtpharmakologische Therapien eine wichtige additive Rolle. Verschiedenste psychosoziale Interventionen, die von supportiven Gesprächen über mehr oder weniger strukturierte Psychoedukation bis hin zu komplexen, individuellen psychotherapeutischen oder rehabilitativen Maßnahmen reichen, müssen in jedem Fall das pharmakologische Therapieangebot komplementieren. Die Kombination pharmakologischer und psychosozialer Interventionen wird in ▶ 40.8.3 umrissen, für einen tieferen Einblick in die Materie sei auf die relevante Fachliteratur verwiesen (Katschnig u. Windhaber 1998; Katschnig et al. 2002; Brenner et al. 2000; Martindale et al. 2003).

Viele Fachgesellschaften und Expertengruppen haben in den letzten Jahren im Rahmen von **Behandlungsrichtlinien oder -empfehlungen** bzw. Konsensuspapieren dem Kapitel Langzeitbehandlung bei Schizophreniepatienten breiten Raum gewidmet. Beispielhaft seien an dieser Stelle erwähnt:

- die Empfehlungen der APA (2000), die inzwischen auch in einer neuen, optimierten Version vorliegen (APA 2004),
- das Papier des englischen *National Institute of Clinical Excellence* (NICE 2002),
- den *World Psychiatric Association Task Force Report* (Sartorius et al. 2002, 2003) sowie

- im deutschsprachigen Raum die von einer Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychosomatik und Nervenheilkunde verfassten Behandlungsrichtlinien (DGPPN 2006) und
- die von der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie konsentierten 4 × 8-Behandlungsempfehlungen zur Schizophrenie (Katschnig et al. 2002).

Alle diese und viele andere Publikationen zum Thema unterscheiden sich in vielen Bereichen nur um Nuancen, vielfach stellen sie Aktualisierungen eines 1991 von einem internationalen Expertengremium unter der Federführung von Werner Kissling erarbeiteten Buches dar (Kissling 1991). Zudem geben relevante Monographien und Lehrbücher der Psychiatrie einen Überblick zu dieser Thematik (Helmchen et al. 2000; Hirsch u. Weinberger 2003; Maj u. Sartorius 2002; Tasman et al. 2003; Gelder et al. 2000). Das vorliegende Kapitel erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit, vielmehr soll die aus Sicht der Autoren relevante Literatur zusammengefasst und kritisch kommentiert werden.

Abschließend sei auch noch kritisch festgehalten, dass die allermeisten Interventionsstudien, auf denen heute gängige Therapieempfehlungen beruhen, relativ kurze Therapiezeiträume untersuchen. So gibt es kaum prospektive Therapiestudien, die länger als ein Jahr dauern, noch weniger gehen über einen Zeitraum von zwei Jahren hinaus. Trotzdem gibt es eine Fülle von Evidenz, die ein hohes Rezidivrisiko – auch nach jahre- und jahrzehntelanger Stabilität bzw. Remission der Erkrankung – belegt (Kissling 1991).

Box

Eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis ist bei einem Großteil der Betroffenen als lebensbegleitende Maßnahme zu sehen.

40.5.1 Medikamentenwahl

Im Allgemeinen wird sich die Langzeitbehandlung von Patienten mit Schizophrenie **an der Akutbehandlung orientieren.** Im Rahmen dieser werden sowohl Behandelnder als auch Behandelte erste Erfahrungen mit Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antipsychotika gemacht haben. In der Erstbehandlung erfolgreiche Substanzen werden also in aller Regel auch weiter eingesetzt werden.

In logischer Konsequenz der pharmakologischen Therapie der Akutbehandlung stellen Antipsychotika auch das dominierende Behandlungsprinzip der Langzeittherapie von Patienten mit schizophrenen Störungen dar. Man darf heute davon ausgehen, dass durch eine antipsychotische Langzeitbehandlung etwa zwei Drittel aller Rezidive verhindert werden können (Marder u. Wirshing 2003; Miyamoto et al. 2003; Fleischhacker 2000). Naturgemäß muss im Rahmen einer langjährigen Medikamenteneinnahme den Bereichen Arzneimittelsicherheit und subjektive Akzeptanz durch die Betroffenen noch größere Bedeutung zugemessen werden als in der Akutbehandlung.

Obwohl die allermeisten Studien zur Langzeitbehandlung von Schizophreniepatienten noch mit den traditionellen Antipsychotika durchgeführt wurden, wird heute zunehmend die Verschreibung von **Antipsychotika der neueren Generation** empfohlen – dies v. a. im Hinblick auf Arzneimittelsicherheit und Akzeptanz, aber auch wegen der im Folgenden noch ausführlicher dargestellten Wirkungen gegen Symptome, die nicht oder nur indirekt dem psychotischen Spektrum (Sartorius et al. 2002, 2003) zugerechnet werden. Für die Annahme, dass diese Medikamente auch die Compliance optimieren können, stehen allerdings wissenschaftliche Nachweise noch aus, obwohl eine verbesserte Akzeptanz von Patientenseite gegenüber den konventionellen Medikamenten sowohl belegt (Lambert u. Naber 2004) als auch von vielen Klinikern empirisch erfahren ist.

Im Folgenden werden neuere Untersuchungen, deren Beobachtungszeitraum mindestens ein Jahr umfasste, skizziert.

Studien zur Rezidivprophylaxe

Klassische Rezidivprophylaxestudien gibt es, neben denen für die traditionellen Antipsychotika, auch für die neueren Medikamente Aripiprazol (Pigott et al. 2004), Olanzapin (Beasley et al. 2003), Risperidon (Csernansky et al. 2002; Schooler et al. 2005), Ziprasidon (Arato et al. 2002) und Zotepin (Cooper et al. 2000). In der Risperidonstudie wurde Haloperidol als Vergleichssubstanz benutzt; die vier anderen Substanzen wurden plazebokontrolliert geprüft. In allen drei Fällen war die medikamentöse Rückfallprophylaxe Plazebo deutlich überlegen. Beim Vergleich von **Risperidon und Haloperidol** fanden die Autoren ein signifikant geringeres Rezidivrisiko unter Risperidon; zudem war dieses Medikament auch in Bezug auf Symptomreduktion und motorische Nebenwirkungen der Vergleichssubstanz überlegen. Zu den drei plazebokontrollierten Rezidivprophylaxestudien ist kritisch anzumerken, dass in allen Studien die Drop-out-Rate sehr hoch war, was die Generalisierbarkeit der erhobenen Daten etwas kompromittiert.

Studien zur Erhaltungstherapie

Erhaltungstherapiestudien unterschiedlicher Designs gibt es für alle der neuen Antipsychotika: Amisulprid (Colonna et al. 2000), Aripiprazol (Kasper et al. 2003), Olanzapin (Tran et al. 1998), Quetiapin (Glick u. Marder 2005) und Sertindol (Daniel et al. 1998) wurden in dop-

pelblinden Studien mit Haloperidol verglichen; für Risperidon (Lindstrom et al. 1995) und Quetiapin (Kasper et al. 2004) existieren kontrollierte offene Langzeitbeobachtungen. In allen Fällen war die therapeutische Langzeitwirkung besser als Plazebo bzw. mindestens gleich gut wie die der Referenzsubstanz Haloperidol, die zudem mit einem erhöhten Risiko an EPS behaftet war. Auf Nebenwirkungen wird in ▶ 40.5.4 ausführlicher eingegangen.

Olanzapin wurde auch in einer ein halbes Jahr dauernden Studie mit **Risperidon** verglichen (Tran et al. 1997), wobei sich sowohl im Wirksamkeits- als auch im Sicherheitsbereich gewisse Vorteile in der Olanzapingruppe feststellen ließen. Diese Studie wird allerdings kontrovers diskutiert, insbesondere deswegen, weil die mittlere Risperidondosis doch deutlich über den heute gängigen Therapieempfehlungen für diese Substanz lag.

Amisulprid wurde bis dato auch im Hinblick auf seine Wirksamkeit gegenüber Negativsymptomen in einer Langzeitstudie mit gutem Erfolg einer klinischen Prüfung unterzogen (Speller et al. 1997).

Trotz der langen Verfügbarkeit von Clozapin liegen für dieses Medikament kaum gut kontrollierte Langzeitstudien vor. Zwei Untersuchungen aus dem amerikanischen Sprachraum an einer sehr chronisch kranken Klientel schreiben dieser Substanz Vorteile gegenüber herkömmlichen Antipsychotika, v. a. im Hinblick auf die Optimierung von Rehabilitationsbemühungen, reduzierte Rehospitalisierungsraten und verbesserte psychosoziale Integration zu (Essock et al. 1996; Rosenheck et al. 1997).

Box

In der Summe gewinnen heute die Antipsychotika der zweiten Generation auch in der Langzeitbehandlung von Schizophreniepatienten, zumindest in entwickelten Ländern, an Bedeutung. Dies ist im Wesentlichen dadurch determiniert, dass diese Medikamente in der Akuttherapie den traditionellen Antipsychotika zunehmend den Rang abgelaufen haben. Was derzeit noch weitgehend fehlt, sind Langzeitvergleiche innerhalb der Gruppe der Antipsychotika der neueren Generation.

Therapieresistenz und Compliance

Wenn man auch heute mit Sicherheit davon ausgehen kann, dass ein Großteil der Betroffenen von einer Langzeitbehandlung mit Antipsychotika profitiert, darf doch nicht übersehen werden, dass sich das Problem **Therapieresistenz** durchaus auch von der Akutphase in den Langzeitbehandlungsbereich übersetzen kann. So erleiden ca. 20% aller Patienten (Steingard et al. 1994) trotz gesicherter Medikamenteneinnahme ein Rezidiv. Akzeptanz und Compliance-Probleme beeinflussen den Langzeitverlauf der Erkrankung erheblich (Keith u. Kane 2003). Sie sind in einem Gutteil der Fälle dafür verantwortlich, dass das Rezidivrisiko in vielen Studien über den o. g. 20% liegt. Es gilt also, die schon mehrfach angesprochene therapeutische Allianz zu pflegen und auch die Medikamentenauswahl zum regelmäßigen Thema zu machen. Der Verschreiber muss sich dabei darüber im Klaren sein, dass auch ein Antipsychotikum, dessen Wirksamkeit ausgezeichnet belegt ist, nichts nützen wird, wenn der Patient es unregelmäßig oder gar nicht einnimmt.

Im Falle eines nicht ausreichenden Therapieansprechens auf die Langzeitverabreichung von Antipsychotika muss in erster Linie an das Problemfeld **Compliance** gedacht werden. So dieses als Ursache ausgeschlossen werden kann, wird ähnlich vorzugehen sein, wie schon für Therapieresistenz in der Akutbehandlung empfohlen, wobei einschränkend festgehalten werden muss, dass derlei Therapieempfehlungen im Langzeitbereich wissenschaftlich noch weniger gut dokumentiert sind, als dies schon für die Akutbehandlung gilt. Prinzipiell aber können auch hier Dosissteigerung, Medikamentenwechsel und Kombinationstherapien – und zwar in dieser Reihenfolge – versucht werden. Nichtpharmakologischen Interventionen wie z. B. Eindämmung psychosozialer Stressoren kommt hier auch große Bedeutung zu.

40.5.2 Behandlungsdauer

Wie schon erwähnt, gibt es kaum prospektive Therapiestudien, die mehr als zwei Jahre überblicken. Therapieempfehlungen über diesen Beobachtungszeitraum hinaus fußen also primär auf den ebenfalls schon zitierten Befunden, dass Schizophreniepatienten auch nach jahrelanger Symptomremission zu einem hohen Prozentsatz Rückfälle erleiden, wenn sie die Antipsychotika absetzen. Durch fast alle Behandlungsrichtlinien zieht sich die Empfehlung, ersterkrankten Schizophreniepatienten eine Rezidivprophylaxe von 1–2 Jahren nahe zu legen (DGPPN 2006; Katschnig et al. 2002; Lehman et al. 2004). Hier wird dem Faktum Rechnung getragen, dass einerseits auch bei dieser Gruppe von Patienten ein mindestens 40%iges Rezidivrisiko im ersten Jahr nach Absetzen des Medikaments vorliegt, andererseits aber etwa 20% aller an Schizophrenie Erkrankten in ihrem Leben nur eine einzige schizophrene Episode erleiden (Häfner u. an der Heiden 2003). Um Letzteren eine unnötige Langzeitbehandlung zu ersparen, wird also üblicherweise nach erfolgreicher Behandlung und Symptomremission die Antipsychotikamedikation nach einem Jahr langsam ausgeschlichen. Eine Dosisreduktion von 20% alle 3–4 Monate hat sich bewährt. Selbstredend muss diese Maßnahme unter sorgfältiger klinischer Kontrolle durchgeführt werden, um einem eventuellen Wiederauftreten der Symptome rasch begegnen zu können.

Bei Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf schon mehrere Episoden aufweisen, wird man mehrere symp-

tomfreie Jahre – die meisten Autoren empfehlen fünf – abwarten, bevor man an ein Absetzen der Antipsychotika denkt. Auch hier gelten die oben angeführten Kautelen.

Gegen Ende des letzten Jahrhunderts beschäftigten sich fünf unabhängige Studiengruppen mit der Frage, ob eine **intermittierende antipsychotische Therapie**, die sich an der jeweils aktuellen Psychopathologie der Patienten orientiert, eine Alternative zur Dauertherapie darstellen könnte (Pietzcker et al. 1993; Carpenter et al. 1990; Herz et al. 1991; Jolley et al. 1989; Schooler et al. 1997). Übereinstimmend belegten alle diese Untersuchungen eindrucksvoll, dass es unter der intermittierenden Therapie ein deutlich höheres Rezidivrisiko gab als während einer Dauertherapie. Auch in Bezug auf das Auftreten von Spätdyskinesien fand sich kein Vorteil für die intermittierende Behandlung. Einer Replikation bedarf ein Nebenbefund aus einer dieser Untersuchungen (Gaebel et al. 2002), aus dem abgeleitet werden könnte, dass eine intermittierende Behandlung zumindest für Patienten mit Ersterkrankungen eine Option sein könnte.

Box

Für viele Schizophreniepatienten ist eine Antipsychotikadauertherapie notwendig.

40.5.3 Dosis, Plasmaspiegel und Art der Anwendung

Vor allem zu Beginn der Langzeitbehandlung werden Patienten üblicherweise mit derselben Dosis behandelt, die sich in der Akuttherapie bewährt hat. Dem tragen auch die zu Beginn dieses Kapitels zusammengefassten Langzeitstudien Rechnung, in denen durchweg Dosen zur Anwendung kamen, die der Verwendung der jeweiligen Medikamente im Akutbereich entsprechen.

Minimal effektive Dosis

In vielen Publikationen zum Thema stößt man auf die Empfehlung, die Dauerbehandlung von Schizophreniepatienten mit »minimal effektiven« Antipsychotikadosen durchzuführen. Dieser intuitiv gut nachvollziehbare Vorschlag ist in der täglichen klinischen Praxis nicht immer leicht und ohne Risiko umzusetzen. Die individuelle Exploration einer minimal effektiven Dosis kann sich nämlich nur an einer **schrittweisen Dosisreduktion** orientieren, die die Gefahr in sich birgt, die für den einzelnen Patienten wirksame Dosis zu unterschreiten, was wiederum in einem erhöhten Rezidivrisiko resultiert. Da bekannt ist, dass sich Rezidive auch bei völligem Absetzen der Medikation mitunter erst Monate später manifestieren (Johnson 1979), sollten Dosisreduktionsschritte in dementsprechend großen zeitlichen Abständen vorgenommen werden. Ebenso sollte die Dosis nicht um mehr als 20% pro Schritt reduziert werden.

Rational gibt es keinen Grund, die Dosis eines wirksamen und gut vertragenen Antipsychotikums im Behandlungsverlauf zu reduzieren. Da der Wunsch nach einer Dosisreduktion häufig von den Patienten kommt, ist es hilfreich, diese Faktenlage regelmäßig zu thematisieren, wie im Langzeitbehandlungsverlauf die Therapiemotivation insgesamt einer beständigen Erneuerung bedarf.

Depotantipsychotika

Die Verwendung von injizierbaren Depotantipsychotika ist eine wichtige Behandlungsoption im Langzeitmanagement der Schizophrenie (Kane et al. 1998). Diese Präparate erzeugen konstante Plasmaspiegel über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Eine Reihe der konventionellen Antipsychotika, wie z. B. Clopenthixol, Flupenthixol, Fluphenazin, Haloperidol (Davis et al. 1994) sowie das neuere Medikament Risperidon (Fleischhacker et al. 2003a; Kane et al. 2003) sind als Depotpräparate verfügbar, Olanzapin- und Paliperidon-Depots stehen kurz vor der Zulassung. Zumindest für **Risperidon** ist nachgewiesen, dass bioäquivalente Dosen der injizierbaren, lang wirksamen Substanz zu weniger Plasmaspiegelspitzen und auch konstanteren Spiegeln führen als die oral dargebotene Muttersubstanz.

Depotantipsychotika haben gegenüber oral verabreichten Medikamenten den Vorteil des Wegfalls der Notwendigkeit der täglichen Medikamenteneinnahme, und sie erleichtern dem Behandler das Compliance-Monitoring wesentlich. Mögliche Nachteile sind die generell geringere Akzeptanz von Injektionen, Irritationen und Schmerzen an der Einstichstelle sowie die Tatsache, dass die Dosis des Medikaments nach Applikation der Spritze nicht mehr verändert werden kann. Da bei den meisten Patienten die Vorteile einer Depotmedikation deren Nachteile überwiegen, wird die Applikation von Depotantipsychotika von vielen Experten empfohlen (Kane et al. 1998; Davis et al. 1994). ◻ Tab. 40.4 enhält eine Übersicht über im deutschsprachigen Raum zugelassene Depotantipsychotika.

Box

So die Verwendung dieser Applikationsform in Betracht gezogen wird, empfiehlt es sich, Patienten zumindest einige Tage lang mit der oralen Form dieses Medikaments zu behandeln, um vorläufige Informationen über die Verträglichkeit zu sammeln. Idealerweise sollte eine Umstellung von oraler auf Depotmedikation dann erfolgen, wenn eine gewisse Stabilisierung der Symptomatik erreicht ist und genügend Wissen über das Nutzen-Risiko-Profil der gewählten Substanz vorliegt.

Tab. 40.4. Empfohlene Dosierung der zugelassenen Depotantipsychotika in der Langzeittherapie der Schizophrenie (Lambert et al. 2006)

Antipsychotikum	Zur Verfügung stehende Dosierungen (mg)	DI[a]	Langzeittherapie (mg/pro DI)	Höchste empfohlene Dosis (mg/pro DI)
Atypisches Depotantipsychotikum				
Risperidon M[b]	25, 37,5 und 50	Alle 2 Wochen	25–50	50
Konventionelles Depotantipsychotikum				
Fluphenazin D[c]	5 (1 ml), 10 (1 ml), 12,5 (0,5 ml oder 1 ml), 25 (1 ml), 50 (0,5 ml oder 1 ml), 100 (1 ml)	Alle 2–4 Wochen	6,25–25 alle 2 Wochen 25 alle 4 Wochen	100
Flupentixol D[c]	10 (0,5 ml, 2%), 20 (1 ml, 2%), 100 (1 ml, 10%)	Alle 2–3 Wochen	Startdosis: 20–60 Erhaltungsdosis: 20–40	100
Fluspirilen D[c]	1,5 (0,75 ml), 2 (1 ml)	Alle 7 Tage	2–6	12
Perphenazin D[c]	100 (1 ml)	Alle 2–4 Wochen	50–200	200
Haloperidol D[c,d]	5 (1 ml), 50 (1 ml), 150 (3 ml)	Alle 4 Wochen	Symptomsuppression: 100–200 Rezidivprophylaxe: 25–150	300
Zuclopenthixol D[c]	200 (= 1 ml = 1,5 Amp.)	Alle 2–3 Wochen	100–400	400

[a] Dosierungsintervall, [b] Microspheres, [c] Decanoat, [d] Faustregel: 10(–15) × (orale Dosis) = Depotdosis pro vierwöchiges Intervall

Überlappende Umstellungen werden für **Haloperidol** empfohlen und für **Risperidon** gefordert. Die pharmazeutische Präparation des lang wirksamen Risperidon führt erst nach etwa 2–3 Wochen zu therapeutisch wirksamen Plasmaspiegeln, sodass während dieses Zeitraums zu Behandlungsbeginn parallel orale Antipsychotika gegeben werden müssen (Kane et al. 2003). Für Haloperidol- und Fluphenazindekanoat gibt es Dosisfindungsstudien, auf denen die folgenden Dosierungsempfehlungen basieren: 50–200 mg Haloperidoldekanoat in 4-wöchentlichen Abständen (Kane et al. 2002), 12,5–50 mg Fluphenazindekanoat in 14-tägigen Injektionsintervallen (Davis et al. 1994) scheinen demzufolge den optimalen Dosisbereich für viele Patienten darzustellen. Lang wirksames Risperidon, dessen gute Wirksamkeit und Verträglichkeit inzwischen in klinischen Studien bis zu einer Dauer von einem Jahr nachgewiesen wurde (Fleischhacker et al. 2003a), soll in 14-tägigen Intervallen in Dosierungen zwischen 25 mg und 50 mg verabreicht werden.

40.5.4 Unerwünschte Effekte der Langzeitbehandlung mit Antipsychotika

Die meisten akuten Nebenwirkungen von Antipsychotika können auch chronifizieren. Selbstverständlich muss versucht werden, dies zu vermeiden; allerdings wird man, nach ausführlicher Diskussion mit den Patienten, u. U. gewisse Nebenwirkungen in Kauf nehmen müssen, insbesondere dann, wenn die Vorteile der Antipsychotika diese unerwünschten Effekte deutlich überwiegen. Es gibt auch Nebenwirkungen, die schon während der Akutbehandlung erkennbar sind, aber erst im Rahmen der Weiterbehandlung klinische Relevanz erlangen. Dazu gehören z. B. Sedierung, metabolische Veränderungen inklusive Gewichtszunahme und Sexualstörungen (Hummer u. Fleischhacker 2000). Diese bedürfen auch deswegen besonderer Aufmerksamkeit, weil sie die Compliance beeinträchtigen können.

Spätdyskinesien repräsentieren ein spezielles Problem, insbesondere im Rahmen der Behandlung mit konventionellen Antipsychotika, wo die kumulative Jahresinzidenzrate 5% beträgt (APA 1992; Kane et al. 1988). Da die Risikofaktoren für diese potenziell irreversible Antipsychotikanebenwirkung heute hinlänglich bekannt sind, dürfte es eigentlich heute zu keinen neuen Fällen von schweren Spätdyskinesien mehr kommen. Da sich Spätdyskinesien langsam progredient über lange Zeiträume hin entwickeln, kann bei sorgfältiger und regelmäßiger klinischer Kontrolle dieses Problem schon sehr früh identifiziert werden. Dem Schweregrad und der Progredienz entsprechend müssen dann so früh wie möglich Therapieumstellungen auf Präparate mit geringem oder keinem (Clozapin) Spätdyskinesienrisiko in Betracht gezogen werden.

Obwohl die neuen Antipsychotika wohl ein deutlich geringeres Risiko für tardive Dyskinesien darstellen (Correll et al. 2004), sind doch in klinischen Langzeitstudien einzelne Fälle identifiziert worden, sodass auch für diese

Medikamente gelten muss, Patienten regelmäßig im Hinblick auf die mögliche Entwicklung dieser motorischen Behandlungskomplikationen zu observieren. Daten aus kontrollierten Vergleichsstudien liegen bis dato für **Risperidon** (Gharabawi et al. 2005) und **Olanzapin** (Beasley et al. 1999) vor; allerdings gehen die Beobachtungszeiträume nicht über ein Jahr hinaus. Beiden Substanzen wird ein Spätdyskinesienrisiko von < 1% pro Jahr attestiert. Für **Clozapin** wurde bis dato in der Literatur kein einziger gut dokumentierter Fall von Spätdyskinesien beschrieben, unter **Quetiapin** (Tariot u. Ismail 2002) fand sich auch in der Langzeitbeobachtung von Hochrisikopatienten kein Fall von tardiver Dyskinesie. Allerdings gibt es zu Quetiapin noch kaum Befunde aus kontrollierten vergleichenden Langzeitstudien.

Das Management von Antipsychotikanebenwirkungen im Rahmen der Langzeitbehandlung folgt den gleichen Prinzipien wie für den Akutbereich. Eine Ausnahme stellt die Behandlung manifester Spätdyskinesien dar, die immer noch äußerst unbefriedigend ist, was noch einmal die dringliche Notwendigkeit prophylaktischer Maßnahmen akzentuiert. Die Ergebnisse von klinischen Prüfungen zur therapeutischen Effizienz von **Tocopherol** (Vitamin E), der bisher bestuntersuchten Maßnahme, sind kontrovers; möglicherweise profitieren jüngere Patienten mit kürzerer Dauer dieser Nebenwirkung davon (Boomershine et al. 1999).

40.5.5 Lebensqualität, psychosoziale Reintegration und andere relevante Outcome-Parameter

Im Sinne des eingangs formulierten Therapieziels der psychosozialen Reintegration ist es unabdinglich, neben der Verbesserung psychopathologischer Symptome auch eine Reihe an Variablen bei der Beurteilung des Therapieergebnisses zu berücksichtigen. Eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Langzeitbehandlung stellen die **Akzeptanz der Therapie** vonseiten der Patienten sowie das damit eng verknüpfte **Compliance-Verhalten** dar (Fleischhacker et al. 2003b). In einer Reihe von Therapiestudien wurde die subjektive Zufriedenheit der Patienten mit erhoben, und zwar entweder im Vergleich zur Vorbehandlung oder bei Studien mit einem Parallelgruppenvergleichsdesign relativ an einer Referenzsubstanz (Lambert u. Naber 2004). Befunde aus Umstellungsstudien sind mit Vorsicht zu interpretieren, weil Verträglichkeitsprobleme, die die Akzeptanz beeinträchtigen können, nicht selten den Grund für die Medikamentenumstellung darstellen.

Wohl aufgrund der solchen Studien inhärenten methodischen Schwierigkeiten gibt es zum Problemfeld Compliance kaum aussagekräftige Untersuchungen, obwohl man aufgrund des besseren Verträglichkeitsprofils, insbesondere im Hinblick auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen der neueren Antipsychotika, hier einen Vorteil gegenüber konventionellen Präparaten vermuten würde (Citrome u. Volavka 2004; Rettenbacher et al. 2004; Lambert u. Naber 2004). Allerdings gibt es auch unerwünschte Wirkungen der neuen Antipsychotika, die sich negativ auf die Compliance auswirken, wie z. B. Gewichtszunahme (Weiden et al. 2004).

Die Inanspruchnahme von Ressourcen der Gesundheitsversorgung kann sowohl zur Quantifizierung der ökonomischen Effektivität einer Behandlung als auch als indirekter Annäherungsindikator für die therapeutische Wirksamkeit herangezogen werden. Am besten sind diesbezüglich **Hospitalisierungsraten** untersucht. Da Klinikbehandlung in vielen Ländern der wichtigste direkte Kostenfaktor im Management schizophrener Patienten ist, stellen reduzierte Hospitalisierungszeiten, wie sie für manche der neuen Antipsychotika belegt sind, eine wichtige ökonomische Kenngröße dar (Rössler et al. 1998).

Die Messung von **Lebensqualität** mittels Selbst- oder Fremdbeurteilungsinstrumenten erlaubt die Quantifizierung des globalen Wohlbefindens von Patienten. Auch hier schneiden in Langzeitstudien – mit wenigen Ausnahmen – die Antipsychotika der zweiten Generation besser ab als ihre Vorgänger (Lambert u. Naber 2004; Ritsner et al. 2004). Für den erfahrenen Kliniker nicht unerwartet ist der Befund, dass Veränderungen der Lebensqualität meist unabhängig von der produktiven psychotischen Symptomatik sind; am ehesten korreliert Lebensqualität noch mit Negativsymptomen und depressiven Syndromen (Fleischhacker et al. 2005).

Wenn es auch vereinzelt Befunde gibt, dass Patienten länger und aktiver an Rehabilitationsprogrammen teilnehmen, wenn sie mit neueren Antipsychotika behandelt werden, fehlt bis dato der Nachweis, dass sich das auch in einer verbesserten **psychosozialen Integration** niederschlägt. So sind Studien über den Eintritt bzw. Wiedereintritt von Patienten mit Schizophrenie in den Arbeitsmarkt wenig ermutigend (Marwaha u. Johnson 2004; Hamilton et al. 2000; Percudani et al. 2004). Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die wenigen Studien, die sich dieser Problematik gewidmet haben, aus industriell hoch entwickelten Ländern stammen, die schon prinzipiell die Chancen von Menschen nach psychischen Störungen am ersten Arbeitsmarkt nicht besonders begünstigen.

40.6 Kognitive Störungen

Neurokognitive Defizite stellen ein **Kernsyndrom** schizophrener Störungen dar und können je nach untersuchter kognitiver Funktion bei 60–80% der Patienten nachgewiesen werden (Heinrichs u. Zakzanis 1998; Rund u. Borg 1999). Es gibt großen Konsens, dass

- verbales Gedächtnis,
- Exekutivfunktionen,
- Vigilanz,
- Wortflüssigkeit und
- motorische Fertigkeiten

bei einer schizophrenen Störung am stärksten beeinträchtigt sind (Harvey et al. 2004a), und es besteht ein enger Zusammenhang mit der Fähigkeit zum Erwerb psychosozialer Fertigkeiten, sozialem Problemlöseverhalten und Alltagsaktivitäten (Green et al. 2000).

Es gilt als gesichert, dass die neuropsychologischen Defizite keinesfalls Konsequenzen der antipsychotischen Behandlung sind. **Antipsychotika der ersten Generation** scheinen jedoch auch wenig therapeutische Wirkung auf die Schizophrenie-immanenten kognitiven Defizite hervorzurufen und sind diesbezüglich neutral bzw. eher nachteilig einzustufen (Mortimer 1997). Bisherige Studien weisen auf einen positiven Effekt im Hinblick auf die Aufmerksamkeitsfähigkeit hin, während motorische Fertigkeiten – wohl bedingt durch die Induktion von EPS – sowie Gedächtnisfunktionen negativ beeinflusst zu werden scheinen, was u. a. auf die häufige Notwendigkeit einer anticholinergen Zusatzmedikation zurückgeführt wurde (Harvey et al. 2004a).

Demgegenüber haben **Antipsychotika der zweiten Generation** wahrscheinlich günstigere Effekte auf die kognitiven Funktionen (Hofer u. Fleischhacker 2004; Woodward et al. 2005), wenngleich die relativ hohe Dosierung konventioneller Präparate in früheren Studien eventuell zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben mag und neuere Untersuchungen einen vergleichbaren Effekt von Antipsychotika der ersten und zweiten Generation beschreiben (Green et al. 2002; Keefe et al. 2004). Vergleichende Aussagen über eine Überlegenheit der einzelnen Antipsychotika der zweiten Generation untereinander bezüglich ihrer Wirkung auf kognitive Funktionen sind im Moment noch kaum möglich. Keefe et al. (1999) fanden gewisse Hinweise in der Literatur, dass Clozapin die motorischen Fertigkeiten und verbale Flüssigkeit, Risperidon die Aufmerksamkeit und die Exekutivfunktionen besonders verbessert. Olanzapin und Quetiapin scheinen v. a. verbales Lernen und Gedächtnis, Wortflüssigkeit und Exekutivfunktionen zu verbessern (Meltzer u. McGurk 1999; Velligan et al. 2003), und eine Behandlung mit Ziprasidon wurde in erster Linie mit einer Besserung verbaler Fähigkeiten in Verbindung gebracht (Harvey et al. 2004b).

Die aktuell publizierte CATIE-Studie (Keefe et al. 2007) zeigt bezüglich der neurokognitiven Effekte von Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon nach einer Behandlungsdauer von 2, 6 und 18 Monaten vergleichbare Ergebnisse. Überraschenderweise ist in dieser Untersuchung die neurokognitive Wirkung des konventionellen Antipsychotikums Perphenazin jener von Olanzapin und Risperidon überlegen, wenngleich dieses Ergebnis aufgrund diverser methodischer Einschränkungen mit Vorbehalt zu interpretieren ist.

Box

Auch Antipsychotika der zweiten Generation normalisieren die neuropsychologischen Funktionen bei Weitem nicht, sondern reduzieren bestenfalls den Unterschied zu Gesunden (Green 2002).

40.7 Therapieresistenz

Spricht man von Therapieresistenz, muss zunächst zwischen Definitionen, die für Forschungsprojekte beschrieben wurden, und klinischen Kriterien unterschieden werden. Definitionen für Forschungsprojekte, die z. B. die Wirkung von Antipsychotika bei therapieresistenten Patienten untersuchen, konzentrierten sich früher häufig auf die Positivsymptomatik. Meist wurde im Rahmen solcher Studien eine Reduktion der Symptomatik um 20% (beurteilt mithilfe verschiedener Messinstrumente) als wirksam definiert. Inwiefern solche Verbesserungen im klinischen Alltag wirklich relevant sind, ist von verschiedenen Faktoren abhängig.

Erstens bezieht sich diese Definition primär auf die Positivsymptomatik. Es zeigte sich jedoch, dass z. B. Negativsymptome oder affektive Symptome für die Prognose und den Verlauf der Erkrankung bzw. für die Rehabilitation der Betroffenen wesentlich entscheidender sein können (Peuskens 1999). Außerdem hat eine Reduktion von 20% bei einem hohen Ausgangswert eine wesentlich geringere klinische Relevanz als bei Patienten, die nur eine geringe Restsymptomatik zeigen. Des Weiteren spielt für die Definition der Therapieresistenz der Zeitrahmen, der erforderlich ist, um eine Verbesserung erzielen zu können, eine wesentliche Rolle.

Im klinischen Alltag ist es manchmal nicht möglich, eindeutig zwischen Patienten, die auf eine Therapie ansprechen bzw. nicht ansprechen, zu unterscheiden. Es handelt sich vielmehr um ein Kontinuum mit größerem oder geringerem, partiellem Ansprechen auf eine Therapie.

In verschiedenen Studien wurde versucht, **klinische und demographische Variablen** zu finden, die das Ansprechen auf eine Therapie vorherzusagen vermögen (Malla u. Payne 2005).

Von den untersuchten Faktoren zeigten sich die prämorbide Persönlichkeit, ein frühes Erkrankungsalter, männliches Geschlecht und neurologische Soft-Signs als konsistente **Prädiktoren** für ein schlechtes Therapieansprechen.

Im Zusammenhang mit **Substanzmissbrauch** muss erwähnt werden, dass es bisher nicht gelungen ist zu unterscheiden, ob ein gleichzeitiger Substanzmissbrauch

das Ansprechen auf eine Antipsychotikatherapie beeinträchtigt und direkt die Prognose der Erkrankung verschlechtert oder ob dadurch Non-Compliance gefördert wird und sich die Prognose dadurch indirekt nachteilig verändert. Die ursprüngliche Annahme, depressive Symptome hätten einen positiven Einfluss auf den Verlauf, muss insofern revidiert werden, als ein höheres Suizidrisiko damit assoziiert ist. Die Dauer der unbehandelten Psychose hat ebenfalls einen negativen Einfluss auf Therapieansprechen und sozialen Outcome von Patienten mit schizophrenen Psychosen.

Morphologische Untersuchungen zeigten, dass bei Patienten mit therapieresistenten schizophrenen Störungen Veränderungen im Bereich der Ventrikel, der Frontal- und Temporallappen sowie vermehrt fokale Aberrationen gefunden werden. Teilweise handelt es sich dabei um progressive Phänomene. Leider sind diese Befunde im klinischen Alltag für die Prognosebestimmung von individuellen Patienten nicht hilfreich, weil es sich um Gruppeneffekte handelt und Einzelmessungen zumeist im Bereich der Norm angesiedelt sind.

40.7.1 Pharmakologische Therapie

Antipsychotika der ersten Generation

Die Beurteilung der Wirkung von Antipsychotika der ersten Generation bezieht sich primär auf die Beeinflussung von Positivsymptomen. Bisher konnte in keiner einzigen Studie gezeigt werden, dass die klinisch häufige Praxis der Hochdosierung bei einer fehlenden Wirkung der Antipsychotika zu einer besseren Wirksamkeit führt (Hirsch u. Barnes 1994; Volavka et al. 2000). Im Gegensatz dazu kommt es jedoch zu einem gehäuften Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen. Im klinischen Alltag empfiehlt sich allerdings ein Ausschluss von berechtigten Gründen für eine Dosissteigerung wie z. B. reduzierte Resorption, rasche Metabolisierung und Interaktionen, die zu einer Reduktion des Plasmaspiegels führen können.

Antipsychotika der zweiten Generation

Für **Clozapin** ist sowohl in Kurzzeit- als auch in Langzeitdoppelblindstudien im Vergleich zu Antipsychotika der ersten Generation eine bessere Wirksamkeit bei therapieresistenten schizophrenen Patienten nachgewiesen. Diese Ergebnisse werden auch durch naturalistische Studien unterstützt. Nach wie vor gilt Clozapin als Mittel der Wahl in dieser Indikation (Chakos et al. 2001).

Vergleichstudien zwischen Risperidon (Bondolfi et al. 1998; Azorin et al. 2001), Olanzapin (Tollefson et al. 2001; Conley et al. 1999) und Clozapin brachten kontroverse Ergebnisse. Unterschiede in der Definition der Therapieresistenz sowie Dosierung und Methodik werden dafür verantwortlich gemacht. Eine Vergleichsstudie von **Clozapin, Risperidon und Olanzapin** zeigte, dass mit allen Substanzen eine signifikante Verbesserung der Positivsymptome sowie der kognitiven und affektiven Symptome erreicht werden kann. Unter Olanzapin und Clozapin kam es zusätzlich zu einer Verringerung der Negativsymptomatik (Lindenmayer et al. 2004).

Kombination verschiedener Antipsychotika

Aufgrund ungenügender Wirksamkeit erhalten bis zu 50% der Patienten eine Kombination verschiedener Antipsychotika. Bisher gibt es wissenschaftlich unterstützte Hinweise, dass eine Kombination von **Clozapin mit Sulpirid** durch die zusätzliche Dopaminrezeptorblockade bei einer Subgruppe von Patienten zu einer weiteren Verbesserung der Symptome führen kann (Shiloh et al. 1997). Eine ähnlich positive Wirkung könnte von einer Kombinationstherapie **mit Amisulprid** erwartet werden. Hier gibt es bis dato nur ermutigende Befunde aus offenen Untersuchungen (Munro et al. 2004). Zur Kombination von **Clozapin und Risperidon** gibt es kontroversielle Befunde (Honer et al. 2006).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Evidenz für die Kombination mehrerer Antipsychotika mangelhaft und unbefriedigend ist und keine endgültigen Behandlungsempfehlungen erlaubt.

Kombination von Antipsychotika mit anderen Psychopharmaka und zentral wirksamen Medikamenten

Die zunächst viel versprechenden Erfolge, die durch die zusätzliche Gabe von *mood stabilizers* erzielt wurden, konnten in späteren, methodisch besseren Studien nicht mehr repliziert werden (Wilson 1993; Conley u. Buchanan 1997). Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass primär nur Patienten mit ausgeprägten affektiven Symptomen von einer zusätzlichen Gabe dieser Medikamente profitieren (Wilson 1993).

Durch die Zugabe von **Benzodiazepinen** kommt es v. a. zu einer Verbesserung von Agitation, Angst und Reizbarkeit. Obwohl eine additive Wirkung nur in Kurzzeitstudien nachgewiesen werden konnte (Wolkowitz et al. 1992), werden im klinischen Alltag Benzodiazepine häufig langfristig verordnet.

40.7.2 Elektrokrampftherapie

Fallberichte sowie wenige retrospektive und prospektive Untersuchungen belegen die Wirksamkeit der Elektrokrampftherapie (EKT, ▶ Kap. 37). Meist erfolgte die EKT nach mangelhaftem Therapieerfolg von Clozapin. Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass EKT unter gleichzeitiger Gabe von Antipsychotika erfolgen sollte bzw. nach Abschluss der EKT eine anschließende Antipsychotikagabe erforderlich ist. Ohne Antipsychotika ist der Erfolg der EKT nur von kurzer Dauer (Tharyan u. Adams 2005).

40.8 Kombination von Pharmakotherapie mit Psycho- und Soziotherapie

Eine begleitende psychosoziale Therapie muss als fixer Bestandteil einer modernen Schizophreniebehandlung betrachtet werden. Inwieweit diese Maßnahmen die Wirkung von Antipsychotika bei Therapieresistenz verstärken können, ist nicht untersucht.

40.8.1 Bedeutung psychosozialer Maßnahmen für die Therapie

Obwohl Antipsychotika eine gute Wirksamkeit bei Akutbehandlung und Rückfallprophylaxe der Schizophrenie zeigen, haben viele Patienten trotz kontinuierlicher Therapie Restsymptome, die eine soziale Reintegration erschweren oder gänzlich verhindern. Bei unzureichender psychopharmakologischer Wirkung können psychosoziale Maßnahmen den Behandlungserfolg optimieren. Meist haben sich zu Therapiebeginn schon massive soziale Probleme manifestiert, da dieser üblicherweise erst mehrere Jahre nach Auftreten der ersten Symptome erfolgt (Häfner 2000). Durch zu geringe soziale Stimulierung kann es zu Rückzug, Antriebsverarmung und Affektverflachung kommen. Das mit der Erkrankung assoziierte Stigma erschwert zudem den Wiedereinstieg in die Gesellschaft.

Außderdem erleiden Patienten trotz bestehender Antipsychotikatherapie Rückfälle, die – basierend auf dem **Vulnerabilitäts-Stress-Modell** (Zubin 1986) – auf psychosoziale Belastungen zurückgeführt werden. So weisen z. B. zahlreiche Studien auf die Bedeutung des Familienklimas für den Verlauf der Erkrankung hin. Kennzeichnen überprotektive, kritische oder feindselige Äußerungen das Gesprächsklima (*high expressed emotion*), ist die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls signifikant erhöht (Bebbington u. Kuipers 1994).

Psychosoziale Maßnahmen sollen sowohl in der Therapie als auch im täglichen Leben eine Balance zwischen Über- und Unterstimulierung ermöglichen. Mitunter kann durch eine begleitende psychosoziale Behandlung auch die erforderliche Antipsychotikadosis reduziert werden, was sich wiederum positiv auf Verträglichkeit und Akzeptanz auswirken kann. Trotz prinzipiell guter Wirkung von pharmakologischer Therapie ist mangelnde Compliance einer der häufigsten Gründe für eine fehlende bzw. unzureichende Arzneimittelwirkung. Besondere Beachtung bei der Planung der Therapiebausteine müssen auch Zusatzdiagnosen wie Suchterkrankungen finden, die nicht nur prognostisch ungünstig sind, sondern suchtspezifische psychotherapeutische Maßnahmen erfordern. Oft werden erst durch psychosoziale Therapieangebote die Bedingungen für eine erfolgreiche psychopharmakologische Behandlung geschaffen.

Trotz zahlreicher Studien, die Notwendigkeit und Erfolg psychosozialer Angebote eindrücklich belegen (Bustillo et al. 2001), ist deren Verbreitung im klinischen Alltag sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich noch sehr mangelhaft, da derartige Angebote personalintensiv, organisatorisch aufwändig und mühsam sind (Lehman u. Steinwachs 1998).

40.8.2 Arten psychosozialer Therapie

Psychosoziale Maßnahmen können einerseits direkt am Patienten, andererseits aber auch am sozialen Netz ansetzen. Therapien können einerseits **psychodynamisch** orientiert sein, mit dem Ziel, die Einsichtsfähigkeit von Patienten zu verbessern, andererseits **realitäts- und praxisorientiert** sein. Letztere sollen die Fähigkeit von Patienten fördern, Stress zu bewältigen, z. B. durch das Trainieren von sozialen und kognitiven Fertigkeiten und durch unspezifisch stützende Maßnahmen. Klinische Studien unterstützen eher realitätsorientierte Ansätze. Allerdings erfordert die Heterogenität der Erkrankung die Entwicklung unterschiedlicher Therapieformen, um den vielfältigen therapeutischen Anforderungen gerecht werden zu können.

Familientherapeutische Interventionen

Erkenntnisse über die Bedeutung der Familie für die Therapie von schizophrenen Menschen führten zur Entwicklung **familientherapeutischer Interventionen** (Bebbington u. Kuipers 1994). Einerseits stellen Familienmitglieder wichtige Partner in der Therapie dar, andererseits zeigte sich, dass Patienten, die in einem High-expressed-emotion-Familiengefüge (s. oben) leben, häufiger Rückfälle erleiden. Des Weiteren wird von Familienmitgliedern häufig berichtet, dass sie aufgrund der schizophrenen Erkrankung eines Familienmitglieds nicht nur unter finanziellen Belastungen leiden, sondern auch sozial isoliert werden und teilweise um ihre Sicherheit fürchten.

Häufig haben familientherapeutische Interventionen auch einen starken »psychoedukativen« Anteil, in dem viel Information über die Erkrankung an Patienten und ihre Familien vermittelt wird. Kontrollierte Studien zeigten, dass solche Therapieansätze das Wissen über die Krankheit verbessern und zu einer Linderung der familiären Belastung führen (Pitschel-Walz et al. 2001). Die Wirkung auf die Symptomatologie und die Rückfallhäufigkeit sowie die soziale Anpassung waren weniger zufriedenstellend.

Im Unterschied zu den Kurzzeitinterventionen konnten die meisten Untersuchungen an Langzeitfamilientherapien (mindestens neun Monate) gute klinische Wirksamkeit nachweisen, auch im Sinne von reduzierter Rehospitalisierungsrate und Rückfallhäufigkeit (Bustillo et al. 2001). Eine Ausnahme bilden diesbezüglich primär

psychodynamisch orientierte Interventionen. Obwohl die spezifischen Strategien unterschiedlich sind, zeigen die familientherapeutischen Modelle mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede.

Alle erfolgreichen Modelle beinhalten folgende **therapeutischen Ansätze** (Martindale et al. 2003):

- die partnerschaftliche Beziehung zwischen Familienmitgliedern und Therapeuten, ein stabiles, strukturiertes Therapieangebot mit Möglichkeit für zusätzliche Termine, falls diese erforderlich sind, und das Entwickeln von Problemlösungsstrategien an konkreten aktuellen Beispielen sowie die Bestärkung der persönlichen Abgrenzung innerhalb der Familie,
- Informationen über die Erkrankung und den biologischen Hintergrund der Erkrankung, um das persönliche Stigma des Patienten und der Familie zu reduzieren und um die Kommunikation zwischen den Familienmitgliedern zu verbessern.

Am Patienten ansetzende Maßnahmen

Moderne, am Patienten ansetzende psychosoziale Maßnahmen sind primär **kognitiv-verhaltenstherapeutisch orientiert** und zielen auf die Verbesserung kognitiver und sozialer Fertigkeiten ab. Verschiedene Programme wie das *Social and Independent Living Skills Training* von Liberman et al. (1986) werden durchaus direktiv durchgeführt und verwenden Techniken wie Rollenspiel, Hausaufgaben, korrektives Feedback und soziale Verstärkung durch Lob. Diese Trainingsprogramme fördern die soziale Kompetenz; es konnte jedoch kein Einfluss auf psychopathologische Symptomatik oder Rückfallrate festgestellt werden (Bustillo et al. 2001).

Ein in Europa entwickeltes Therapieprogramm, das **Integrierte Psychologische Therapieprogramm (IPT)** (Brenner et al. 1994) soll kognitive, soziale und Problemlösungsfertigkeiten verbessern. Es besteht aus fünf Unterprogrammen:

1. kognitive Differenzierung,
2. soziale Wahrnehmung,
3. verbale Kommunikation,
4. soziale Fertigkeiten und
5. interpersonelles Problemlösen.

Kognitiv-behavioral orientierte Therapieverfahren wirken indirekt über eine verbesserte Medikamenten-Compliance und direkt durch Erlernen von Kompensationsstrategien, einer Verminderung psychosozialer Stressoren im Umfeld des Patienten und der Stärkung seiner Bewältigungsressourcen (Penn u. Mueser 1996).

Zygmunt et al. (2002) untersuchten den Einfluss von psychosozialen Therapieverfahren auf die Medikamenten-Compliance und fanden für diese Fragestellung eine Überlegenheit von kognitiv-behavioralen Therapiemethoden.

Die **supportive Psychotherapie** ist eine Kombination von unterschiedlichen Strategien und Techniken, die individuell auf den Patienten zugeschnitten werden. Sie konzentrieren sich auf die Stärkung der therapeutischen Allianz, auf das Vermitteln von Information und v. a. auch auf die Betonung der gesunden Anteile des Patienten. Für die empirische Therapieforschung war die supportive Therapie bislang kaum eigener Untersuchungsgegenstand.

Soziotherapeutische Maßnahmen wie Tages- und Kontaktgestaltung, Wohn- und Arbeitsrehabilitation sollen sich soweit wie möglich an den Ressourcen sowie der subjektiven Sicht der Patienten orientieren. Für die Koordination komplexer Hilfen kann die Begleitung durch eine professionelle Bezugsperson hilfreich sein (Case-Management, Katschnig et al. 2002).

Box

Bei allen Therapieangeboten muss darauf geachtet werden, dass in der Akut- und Subakutphase eher Methoden gewählt werden, die unterstützend sind und weniger komplexe Anforderungen stellen. Verfahren, die die kommunikativen Fähigkeiten des Patienten beanspruchen, sollten erst später zum Einsatz kommen.

Bewertung von Langzeitstudien

Obwohl einzelne Studien auf einen eindeutigen Vorteil einer Kombinationstherapie von Psychopharmaka und psychotherapeutischen bzw. psychosozialen Methoden hinweisen, ist die Interpretation dieser Studien problembehaftet. **Methodische Probleme** entstehen u. a. durch die Dauer derartiger Studien. In der Regel dauern Studien, die die Kombination von psychosozialen Maßnahmen mit Antipsychotika untersuchen, mehrere Jahre, wodurch es schwierig wird, die Intervention zu standardisieren (z. B. wegen wechselnder therapeutischer Teams). Ferner wird die Interpretation der Wirksamkeit durch das Fehlen einer Plazebotherapiegruppe erschwert. Zusätzlich haben Langzeitstudien das Problem einer hohen Drop-out-Rate bei ohnehin oft schon geringer Fallzahl.

Box

Derzeit ist der Kenntnisstand über die möglichen Vorteile der Kombination einer Antipsychotikamedikation mit psychosozialen Maßnahmen zur Behandlung der schizophrenen Erkrankungen durch wissenschaftliche Untersuchungen noch nicht im wünschenswerten Ausmaß abgesichert (Schooler et al. 1997). Entscheidend wird v. a. die Untersuchung von psychotherapeutischen Methoden sein, die im klinischen Alltag umsetzbar sind und deshalb auch Anwendung außerhalb von Forschungsprojekten finden. Für alle Therapiemethoden ist eine gute Beziehung zwischen Patient und Therapeut eine zentrale Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg.

Literatur

Allison DB, Casey DE (2001) Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. J Clin Psychiatry 62 (Suppl 7): 22–31

American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists et al (2004) Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 27: 596–601

Ames D, Camm J, Cook P et al (2002) Minimizing the risks associated with QTc prolongation in people with schizophrenia. A consensus statement by the Cardiac Safety in Schizophrenia Group. Encéphale 28: 552–562

APA (American Psychiatric Association) (1992) Tardive dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Press, Washington, DC

APA (American Psychiatric Association) (2000) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Press, Washington, DC

APA (American Psychiatric Association) (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edn. American Psychiatric Press, Washington, DC

Arato M, O'Connor R, Meltzer HY; ZEUS Study Group (2002) A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/d in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. Int Clin Psychopharmacol 17: 207–215

Azorin JM, Spiegel R, Ramington G, Vanelle JM, Pere JJ, Giguere M, Bourdeix I (2001) A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 158: 1305–1313

Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH (1988) Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. Arch Gen Psychiatry 45: 79–91

Balestrieri M, Vampini C, Bellantuono C (2000) Efficacy and safety of novel antipsychotics: a critical review. Hum Psychopharmacol 15: 499–512

Ballas C, Yang C, O'Reardon J, Ballas P, Baldassano C (2004) Ziprasidone: a novel psychotropic with unique properties. Expert Rev Neurother 4: 179–186

Battaglia J (2005) Pharmacological management of acute agitation. Drugs 65: 1207–1222

Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN et al (1999) Randomized double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. Br J Psychiatry 174: 23–30

Beasley CM Jr, Sutton VK, Hamilton SH et al; Olanzapine Relapse Prevention Study Group (2003) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. J Clin Psychopharmacol 23: 582–594

Bebbington P, Kuipers L (1994) The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. Psychol Med 24: 707–718

Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P (1998) Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. Am J Psychiatry 155: 499–504

Boomershine KH, Shelton PS, Boomershine JE (1999) Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia. Ann Pharmacother 33: 1195–1202

Brenner HD, Roder V, Hodel B et al (1994) Integrated psychological therapy for schizophrenic patients. Hogrefe & Huber, Seattle

Brenner HD, Hoffmann H, Heise H (2000) Sozio- und Psychotherapie schizophrener Störungen. In: Helmchen H, Henn H, Lauter H, Sartorius N (Hrsg) Psychiatrie der Gegenwart 5, 4. Aufl. Schizophrene und affektive Störungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 243–264

Bustillo JR, Lauriello J, Horan WP, Keith SJ (2001) The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. Am J Psychiatry 158: 163–175

Caroff SN, Mann SC (1993) Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin N Am 77: 185–202

Carpenter WT, Hanlon TE, Heinrichs DW, Summerfelt AT, Kirkpatrick B, Levine J, Buchanan RW (1990) Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. Am J Psychiatry 147: 1138–1148

Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradord D, Sheitman B (2001) Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry 158: 518–526

Cheer SM, Wagstaff AJ (2004) Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. CNS Drugs 18: 173–199

Citrome L, Volavka J (2004) The promise of atypical antipsychotics: fewer side effects mean enhanced compliance and improved functioning. Postgrad Med 116: 49–51, 55–59, 63

Coffman JA, Nasrallah HA, Lysowski J, McCalley-Whitters M, Dunner FJ (1987) Clinical effectiveness or oral and parenteral rapid neuroleptization. J Clin Psychiatry 48: 20–24

Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W (2000) Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. Int Clin Psychopharmacol 15: 13–22

Conley RR, Buchanan RW (1997) Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. Schizophr Bull 23: 662–674

Conley RR, Tamminga CA, Kelly DL, Richardson CM (1999) Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. Biol Psychiatry 46: 73–77

Cooper SJ, Butler A, Tweed J, Welch C, Raniwalla J (2000) Zotepine in the prevention of recurrence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. Psychopharmacology 150: 237–243

Corell CU, Leucht S, Kane JM (2004) Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. Am J Psychiatry 161: 414–425

Csernansky JG, Newcomer JG (1995) Maintenance drug treatment for schizophrenia. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) Psychopharmacology: the fourth generation of progress, Raven Press, New York, pp 1267–1275

Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R; Risperidone-USA-79 Study Group (2002) A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. N Engl J Med 346: 16–22

Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, McCarthy BG (1998) Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. Psychopharmacol Bull 34: 61–69

Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake LM (1994) Depot antipsychotic drugs: place in therapy. Drugs 47: 741–773

Davis JM, Chen N, Glick ID (2003) A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 60: 553–564

DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) (Hrsg) (2006) S3 – Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Bd 1, Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Leitlinien-Entwicklungsgruppe und Autoren: Gaebel W, Falkai P, Weinmann S, Wobrock T). Steinkopff, Darmstadt

Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J (1996) Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. Psychopharmacol Bull 32: 683–697

Feifel D (2000) Rationale and guidelines for the inpatient treatment of acute psychosis. J Clin Psychiatry 61(Suppl 14): 27–32

Fitzsimons J, Berk M, Lambert T, Bourin M, Dodd S (2005) A review of clozapine safety. Expert Opin Drug Saf 4: 731–744

Fleischhacker WW (1995) New drugs for the treatment of schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 388: 24–30
Fleischhacker WW (1999a) Pharmacological treatment of schizophrenia: a review. In: Maj M, Sartorius N (eds) Schizophrenia. Wiley, Chichester, pp 75–107
Fleischhacker WW (1999b) Clozapine: a comparison with other novel antipsychotics. J Clin Psychiatry 60(Suppl 12): 30–34
Fleischhacker WW (2000) Pharmakotherapie schizophrener Störungen. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg) Psychiatrie der Gegenwart 5, 4. Aufl. Schizophrenie und affektive Störungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 209–241
Fleischhacker WW (2005) Aripiprazole. Exp Opin Pharmacother 6(12): 2091–2101
Fleischhacker WW, Hummer M (2006) Pharmakotherapie der Schizophrenie. Nervenarzt 77(Suppl 3): S77–S98
Fleischhacker WW, Widschwendter C (2005) Medikamentös induzierte extrapyramidalmotorische Störungen: vermeiden, erkennen, behandeln. Psychiat Prax 32(Suppl 1): S25–S30
Fleischhacker WW, Eerdekens M, Karcher K et al (2003a) Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. J Clin Psychiatry 64: 1250–1257
Fleischhacker WW, Hofer A, Hummer M (2003b) Managing schizophrenia: the compliance challenge. Science Press, London
Fleischhacker WW, Rabinowitz J, Kemmler G, Lasser RA, Mehnert A (2005) Perceived functioning, well-being and association with psychiatric symptomatology in clinically stable schizophrenia patients treated with long-acting risperidone for 1 year. Br J Psychiatry 187: 131–136
Gaebel W, Falkai P (1998) Praxisleitlinien in Psychiatrie, Bd 1: Behandlungsleitlinien Schizophrenie. Steinkopff, Darmstadt
Gaebel W, Janner M, Frommann N et al (2002) First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. Schizophr Res 53: 145–159
Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. Br Med J 321: 1371–1376
Gelder MG, Lopez-Ibor Jr JJ, Andreasen NC (2000) New Oxford textbook of psychiatry, vol 2. Oxford University Press, Oxford
Gharabawi GM, Bossie CA, Zhu Y, Mao L, Lasser RA (2005) An assessment of emergent tardive dyskinesia and existing dyskinesia in patients receiving long-acting, injectable risperidone: results from a long-term study. Schizophr Res 77(2–3): 129–139
Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV (1995) Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. Arch Gen Psychiatry 52: 173–188
Glick ID, Marder SR (2005) Long-term maintenance therapy with quetiapine versus haloperidol decanoate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 66: 638–641
Green MF (2002) Recent studies on the neurocognitive effects of second-generation antipsychotic medications. Curr Opin Psychiatry 15: 25–29
Green MF, Kern RS, Braff D, Mintz J (2000) Neurocognition and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right stuff? Schizophr Bull 26: 119–136
Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J (2002) The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. Biol Psychiatry 51: 972–978
Hafner H (2000) Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 407(Suppl): 44–48
Häfner H, an der Heiden W (2003) Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds) Schizophrenia, 2nd edn. Blackwell Science, Oxford, pp 101–141
Hamilton SH, Edgell ET, Revicki DA, Breier A (2000) Functional outcomes in schizophrenia: a comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. Int Clin Psychopharmacol 15: 245–255
Harrison TS, Goa KL (2004) Long acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. CNS Drugs 18: 113–132
Harvey PD, Green MF, Keefe RSF, Velligan DI (2004a) Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. J Clin Psychiatry 65: 361–372
Harvey PD, Meltzer H, Simpson GM, Potkin SG, Loebel A, Siu C, Romano SJ (2004b) Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia. Schizophr Res 66: 101–113
Hausmann A, Fleischhacker WW (2000) Depression in patients with schizophrenia. CNS Drugs 14: 289–299
Hawkins KA, Mohamed S, Woods SW (1999) Will the novel antipsychotics significantly ameliorate neuropsychological deficits and improve adaptive functioning in schizophrenia? Psychol Med 29: 1–8
Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology 12: 426–445
Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg) (2000) Psychiatrie der Gegenwart 5, 4. Aufl. Schizophrenie und affektive Störungen. Springer, Berlin Heidelberg New York
Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, Sheard MA, Szymanski HV (1991) Intermittent vs. maintenance medication in schizophrenia: two-year results. Arch Gen Psychiatry 48: 333–339
Hirsch SR, Barnes TR (1994) Clinical use of high-dose neuroleptics. Br J Psychiatry 164: 94–96
Hirsch SR, Weinberger D (2003) Schizophrenia, 2nd edn. Blackwell Science, Oxford
Hofer A, Fleischhacker WW (2004) Psychopharmakotherapie in der Rehabilitation. In: Rössler W (Hrsg). Psychiatrische Rehabilitation. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 129–133
Honer WG, Thornton AE, Chen EY et al (2006) Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. N Engl J Med 354(5): 472–482
Hummer M, Fleischhacker WW (2000) Nonmotor side effects of novel antipsychotics. Curr Opin CPNS Invest Drugs 2: 45–51
Hummer M, Huber J (2004) Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. Curr Med Res Opin 20: 189–197
Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker WW (1997) Hepatotoxicity of clozapine. J Clin Psychopharmacol 17: 314–317
Hummer M, Kemmler G, Kurz M et al (1999) Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. Am J Psychiatry 156: 631–633
Johnson DAW (1979) Further observations on the duration of depot neuroleptic maintenance therapy in schizophrenia. Br J Psychiatry 135: 524–530
Jolley AG, Hirsch SR, McRink A, Manchanda R (1989) Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical outcome at one year. Br Med J 298: 985–990
Jones PB, Barnes TR, Davies L et al (2006) Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: cost utilities of the Latest Antipsychtic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS1). Arch Gen Psychiatry 63(10): 1079–1087
Kane JM, Woerner M, Lieberman J (1988) Tardive dyskinesia: prevalence, incidence and risk factors. J Clin Psychopharmacol 8: 52S–56S

Kane JM, Aguglia E, Altamura AC et al (1998) Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 8: 55–66

Kane JM, Davis JM, Schooler N et al (2002) A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 159: 554–560

Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K (2003) Long–acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 160: 1125–1132

Kapur S, Arenovich T, Agid O, Zipursky R, Lindborg S, Jones B (2005) Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. Am J Psychiatry 162: 939–946

Kasper S, Lerman NM, McQuade RD et al (2003) Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 6: 325–337

Kasper S, Brecher M, Fitton L, Jones AM (2004) Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the open-label treatment of schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 19: 281–289

Katschnig H, Windhaber J (1998) Die Kombination einer Neuroleptika-Langzeitmedikation mit psychosozialen Maßnahmen. In: Riederer P, Laux G, Pöldinger W (Hrsg) Neuro-Psychopharmaka – Ein Therapie-Handbuch, Bd 4, Neuroleptika, 2. Aufl. Springer, Wien, S 249–272

Katschnig H, Donat H, Fleischhacker WW, Meise U (2002) 4 x 8 Empfehlungen zur Behandlung von Schizophrenie. Edition pro mente, Linz

Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA (1999) The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. Schizophr Bull 25: 201–222

Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK et al (2004) Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. Am J Psychiatry 161: 985–995

Keefe RS, Bilder RM, Davis SM et al; CATIE Investigators and the Neurocognitive Working Group (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Arch Gen Psychiatry 64(6): 633–647

Keith SJ, Kane JM (2003) Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. J Clin Psychiatry 64: 1308–1315

Kissling W (1991) Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Springer, Berlin Heidelberg New York

Kurz M, Hummer M, Kemmler G, Kurzthaler I, Saria A, Fleischhacker WW (1998) Long-term pharmacokinetics of clozapine. Br J Psychiatry 173: 341–344

Lambert M, Naber D (2004) Current issues on schizophrenia: overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life. CNS Drugs 18(Suppl 2): 5–17

Lambert M, Fleischhacker WW, Naber D (2006) Schizophrenie – Pharmakotherapie (ICD-10 F2). In: Voderholzer U, Hohagen F (Hrsg) Therapie psychischer Erkrankungen. State of the art. Urban & Fischer, München, S 55–78

Lehman AF, Steinwachs DM (1998) Patterns of usual care for schizophrenia: initial results from the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Client Survey. Schizophr Bull 24: 11–20, 20–32

Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW et al (2004) The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. Schizophr Bull 30: 193–217

Liberman RP, Mueser KT, Wallace CJ (1986) Social skills training for schizophrenic individuals at risk for relapse. Am J Psychiatry 143: 523–526

Lieberman JA (1996) Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. J Clin Psychiatry 57(Suppl 11): 68–71

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 353(12): 1209–1223

Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J et al (2004) Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. J Clin Psychiatry 65: 551–556

Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, con Knorring L, Eberhard G (1995) Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. Clin Ther 17: 402–412

Lund BC, Perry PJ (2000) Olanzapine: an atypical antipsychotic for schizophrenia. Expert Opin Pharmacother 1: 305–323

Maj M, Sartorius N (2002) Schizophrenia, 2nd edn. Wiley, Chichester

Malla A, Payne J (2005) First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. Schizophr Bull 31(3): 650–671

Marder SR (1996) Pharmacological treatment strategies in acute schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 11(Suppl 2): 29–34

Marder SR (1998) Antipsychotic medication. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds) Textbook of Psychopharmacology, 2nd edn. American Psychiatric Press, Washington, DC, pp 309–348

Marder SR, Wirshing DA (2003) Maintenance treatment. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds) Schizophrenia, 2nd edn. Blackwell Science, Oxford, pp 474–488

Martindale BV, Mueser KT, Kuipers E, Sensky T, Green L (2003) Psychological treatments for schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds) Schizophrenia, 2nd edn. Blackwell Science, Oxford, pp 657–687

Marwaha S, Johnson S (2004) Schizophrenia and employment – a review. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 39: 337–349

McKeage K, Plosker GL (2004) Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. CNS Drugs 18: 933–956

Meltzer HY, McGurk SR (1999) The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. Schizophr Bull 25: 233–255

Meltzer HY, Alphs L, Green AI et al; International Suicide Prevention Trial Study Group (2003) Clozapine treament for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 60: 82–91

Miyamoto S, Lieberman JA, Fleischhacker WW, Aoba A, Marder SR (2003) Antipsychotic drugs. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA (eds) Psychiatry 2nd edn, Wiley, Chichester, pp 1928–1964

Möller HJ (2005) Risperidone: a review. Expert Opin Pharmacother 6: 803–818

Morera AL, Barreiro P, Cano-Monuz JL (1999) Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. Acta Psychiatric Scand 99: 305–306

Mortimer A (1997) Cognitive function in schizophrenia – do neuroleptics make a difference? Psychopharmacol Bull 18(Suppl 1): 12S–19S

Munro J, Matthiasson P, Osborne S et al (2004) Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. Acta Psychiatr Scand 110: 292–298

Newcomer JW (2005) Second generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 19(Suppl 1): 1–93

NICE (National Institute for Clinical Excellence) (2002) Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technology Appraisal Guidance No. 43. (*www.nice.org*)

Olfson M, Mechanic D, Hansell S, Boyer CA, Walkup J, Weiden PJ (2000) Predicting medication non-compliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv 51: 216–222

Penn DL, Mueser KT (1996) Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 153: 607–617

Percudani M, Barbui C, Tansella M (2004) Effect of second-generation antipsychotics on employment and productivity in individuals with schizophrenia: an economic perspective. Pharmacoeconomics 22: 701–718

Pereira S, Fleischhacker WW, Allen M (2007) Management of behavioural emergencies. J Psychiatr Intens Care 2: 71–83

Perquin L, Steinert T (2004) A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials. CNS Drugs 18(Suppl 2): 19–30

Peuskens J (1999) The evolving definition of treatment resistance. J Clin Psychiatry 60(Suppl 12): 4–8

Pietzcker A, Gaebel W, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J (1993) Intermittent versus maintenance neuroleptic long-term treatment in schizophrenia – 2-year results of a German multicenter study. J Psychiatr Res 27: 321–339

Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF; Stock EG, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group (2004) Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. J Clin Psychiatry 64: 1048–1056

Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR (2001) The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia – a meta analysis. Schizophr Bull 27: 73–92

Pollak S, Lieberman JA, Fleischhacker WW, Borenstein M, Safferman AZ, Hummer M, Kurz M (1995) A comparison of European and American dosing regimens of schizophrenic patients on clozapine: efficacy and side effects. Psychopharmacol Bull 31: 315–320

Remington G, Bezchlibnyk-Butler K (1996) Management of acute antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes. CNS Drugs 5(Suppl 1): 21–35

Remington G, Kapur S (2000) Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? Psychopharmacology 148: 3–15

Remington G, Kapur S, Zipursky RB (1998) Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia. Br J Psychiatry 172(33, Suppl): 66–70

Rettenbacher MA, Hofer A, Eder U, Hummer M, Kemmler G, Weiss EM; Fleischhacker WW (2004) Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication. J Clin Psychiatry 65: 1211–1218

Ritsner M, Gibel A, Perelroyzen G, Kurs R, Jabarin M, Ratner Y (2004) Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice: a naturalistic comparative study. J Clin Psychopharmacol 24: 582–591

Rosenheck R, Cramer J, Xu W et al (1997) A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. N Engl J Med 337: 809–815

Rössler W, Salize J, Knapp M (1998) The costs of schizophrenia. Fortschr Neurol Psychiatr 66: 496–504

Rund BR, Borg NE (1999) Cognitve deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. Acta Psychiatr Scand 100: 85–95

Sartorius N, Fleischhacker WW, Gjerris A et al (2002) The usefulness and use of second generation antipsychotic medications. Curr Opin Psychiatry 15(Suppl 1): S1–S51

Sartorius N, Fleischhacker WW, Gjerris A et al (2003) The usefulness and use of second generation antipsychotic medications – an update. Curr Opin Psychiatry 16(Suppl 1): S1–44

Schooler NR, Keith SJ, Severe JB et al (1997) Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia: the effects of dose reduction and family treatment. Arch Gen Psychiatry 54: 453–463

Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M et al; Early Psychosis Global Working Group (2005) Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. Am J Psychiatry 162: 947–953

Sharif ZA (1998) Common treatment goals of antipsychotics: acute treatment. J Clin Psychiatry 59(Suppl 19): 5–8

Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D et al (1997) Sulpride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 171: 569–573

Siris SG (1993) Adjunctive medication in the maintenance treatment of schizophrenia and its conceptual implications. Br J Psychiatry 22(Suppl): 66–78

Speller JC, Barnes TR, Curson DA; Pantelis C, Alberts JL (1997) One-year, low-dose neuroleptic study of inpatients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulprid vs. haloperidol. Br J Psychiatry 171: 564–568

Steingard S, Allen M, Schooler NR (1994) A study of the pharmacologic treatment of medication-compliant schizophrenics who relapse. J Clin Psychiatry 55: 470–472

Storosum JG, Elferingk AJ, van Zwieten BJ, van Strik R, Hoogendijk WJ, Broekmans AW (2002) Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? Schizophr Bull 28: 193–201

Tariot PN, Ismail MS (2002) Use of quetiapine in elderly patients. J Clin Psychiatry 63(Suppl 13): 21–26

Tasman A, Kay J, Lieberman JA (2003) Psychiatry, 2nd edn. Wiley, Chichester

Tharyan P, Adams CE (2005) Electroconvulsive therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 18(2): CD000076

Thompson C (1994) The use of high-dose antipsychotic medication. Br J Psychiatry 164: 448–458

Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group (2001) Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. Biol Psychiatry 49: 52–63

Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD (1997) Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychopharmacol 17: 407–418

Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM Jr (1998) Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. Br J Psychiatry 172: 499–505

Van Putten T, May PR, Marder SR, Wittman LA (1981) Subjective response to antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 38: 187–190

Velligan DI, Prihoda TJ, Sui D, Ritch JL, Maples N, Miller AL (2003) The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. J Clin Psychiatry 64: 524–531

Volavka J, Cooper TB, Czobor P, Lindenmayer JP, Citrome LL, Mohr P, Bark N (2000) High-dose treatment with haloperidol: the effect of dose reduction. J Clin Psychopharmacol 20: 252–256

Waddington JL, Kapur S, Remington GJ (2003) The neuroscience and clinical psychopharmacology of first- and second-generation antipsychotic drugs. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds) Schizophrenia, 2nd edn. Blackwell Science, Oxford, pp 421–441

Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD (2004) Obesity as a risk factor for antipsychotic non-compliance. Schizophr Res 66: 51–57

Wilson WH (1993) Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. Psychopharmacology 111: 359–366

Wolkowitz OM, Turetsky N, Reus VI, Hargreaves WA (1992) Benzodiazepine augmentation of neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Psychopharmacol Bull 28: 291–295

Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH (2005) A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 8(3): 457–472

Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA et al (1997) Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 154: 782–791

Zubin J (1986) Psychobiological markers for schizophrenia: state of the art and future perspectives. Psychopharmacol Bull 22: 543–549

Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D (2002) Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. Am J Psychiatry 159: 1653–1664

41 Affektive Störungen

Unipolar depressive Störungen

Armin Szegedi, Natascha Schwertfeger und Otto Benkert

Bipolare Störungen

Heinz Grunze und Anna Forsthoff

Unipolar depressive Störungen

Armin Szegedi, Natascha Schwertfeger
und Otto Benkert

41.1 Überblick

Die Behandlung affektiver Störungen hat durch die Beschreibung der klinischen Effekte von Lithiumsalzen (durch John Cade und Mogens Schou, 1949) sowie der antidepressiven Wirkungen von Imipramin (Kuhn 1958) und Iproniazid eine revolutionäre Veränderung erfahren. Durch diese und nachfolgend entwickelte Substanzen wurde es möglich, schwere klinische Verläufe von depressiven und manisch-depressiven Zustandsbildern wirksam zu behandeln und den Betroffenen den Weg in die soziale Reintegration zu ebnen. Die Entdeckung der klinischen Effekte erfolgte eher zufällig und ist der aufmerksamen und kompetenten klinischen Arbeit ihrer Entdecker zu verdanken. Die nachfolgende Untersuchung der pharmakologischen Effekte hat zu einer Reihe von Hypothesen zur Pathophysiologie von affektiven Störungen und dem Wirkmechanismus wirksamer Pharmakotherapien geführt.

Über lange Zeit war die sog. **Monoaminhypothese der Depression** führend, die sich aus klinischen Beobachtungen der Induktion depressiver Syndrome durch Reserpin als Folge der Entleerung monoaminerger synaptischer Vesikel ableitet sowie aus der Erkenntnis, dass wirksame Antidepressiva pharmakologisch in den Stoffwechsel von Monoaminen eingreifen (Bunney u. Davis 1965; Schildkraut 1965; Coppen 1969). Eine geschichtliche Folge daraus war die Entwicklung von einer Vielzahl z. T. sehr **selektiver Substanzen**, die in den Monoaminstoffwechsel eingreifen und klinisch antidepressive Effekte aufweisen. So wurden z. B. selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI) oder Substanzen, die auf beide Systeme durch Blockade der Wiederaufnahmehemmung wirken (SSNRI), entwickelt. Die Hemmung des abbauenden Enzyms Monoaminoxidase (MAO) führte zu weniger nebenwirkungsträchtigen Präparaten.

Box

Die Strategie der medikamentösen Weiterentwicklung, besonders selektiv wirkende Substanzen zu entwickeln, wie etwa der Ansatz im Falle der SSRI, hat zu einer insgesamt besseren Verträglichkeit, nicht aber zu einer erhöhten Wirksamkeit geführt. In den letzten Jahren wurden bevorzugt Substanzen mit pharmakologischer Wirkung an mehreren Neurotransmittersystemen entwickelt.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von alternativen Strategien für die Entwicklung von medikamentösen Therapien bei affektiven Störungen ergriffen. Auf der Grundlage einer Vielzahl von neurobiologischen Befunden einer gestörten Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (**HPA-Achse**) mit oft resultierender Fehlregulation der Serumspiegel von Kortisol wurde hypothesengeleitet die Entwicklung spezifischer Substanzen begonnen, die durch pharmakologische Beeinflussung der Komponenten des HPA-Systems gezielt antidepressiv wirken sollen (Jahn et al. 2004; ► Kap. 8) Auch aus den Befunden psychoneuroimmunologischer Forschung haben sich Ansatzpunkte für Antidepressiva ergeben, z. B. die Gruppe der **Substanz-P-Antagonisten** (Kramer et al. 1998). Eine endgültige Bewertung der Wertigkeit dieser Strategien ist derzeit noch nicht möglich.

Nach wie vor stehen Patienten und Ärzte vor dem Problem, dass bei allen verfügbaren medikamentösen Therapien der Depression die Wirkung nur sukzessive bei regelmäßiger Behandlung eintritt. Die Gründe für dieses Phänomen sind noch immer wesentlich unverstanden und beziehen komplexe Mechanismen der Adaptation von Signaltransduktionsmechanismen vermutlich mit ein. Zudem sind antidepressiv wirksame Substanzen noch in einer Vielzahl weiterer Indikationen erwiesenermaßen wirksam (z. B. Angststörungen, Schmerzsyndrome, Zwangsstörungen u. a.), sodass für die Forschung neue klassifikatorische Konzepte vorgeschlagen wurden, wie sie z. B. in dem Konzept der funktionalen Klassifikation ihren Niederschlag finden (Benkert et al. 1993).

Das Verständnis der für die antidepressiven Effekte wesentlichen neuronalen Veränderungen könnte zu gezielteren pharmakologischen Ansätzen mit schnellerer und besserer Wirkung führen. Hier wird derzeit die Rolle von **Neurotrophinen** und die Bedeutung der adulten Neuroneogenese für die Entstehung depressiver Episoden und der therapeutischen Beeinflussung intensiv untersucht (Duman et al. 2001). Von pharmakogenetischen Erkenntnissen derzeit laufender Projekte können zudem Hinweise für eine individuell maßgeschneiderte Therapie des einzelnen Patienten erhofft werden (Uhr et al. 2003; ► Kap. 8).

41.2 Gesamtbehandlungsplan

Nach heutiger Konzeptualisierung werden affektive Störungen in unipolar depressive Störungen (ohne eine anamnestisch bekannte manische, hypomanische oder gemischte Episode) sowie bipolare Störungen unterschieden.

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung von affektiven Störungen sind noch nicht geklärt. Es wird angenommen, dass eine komplexe Wechselwirkung von genetisch determinierten prädisponie-

renden Vulnerabilitätsfaktoren, psychosozialen Stressoren sowie medizinisch-biologischen Faktoren in individuell unterschiedlicher Gewichtung zum Auftreten affektiver Störungen beitragen. Als wesentliche Therapiesäule sind Antidepressiva bei depressiven Episoden sowie stimmungsstabilisierende Substanzen (Lithium, Antiepileptika, atypische Antipsychotika) bei der Behandlung akuter Manien, affektiver Mischzustände und in der Rezidivprophylaxe heute aber allgemein anerkannt. Sie sollten aber wie jedes Psychopharmakon im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans verordnet werden, der neben der medikamentösen Behandlung auch psychotherapeutische und sozialpsychiatrische Maßnahmen umfasst. Neben der Pharmakotherapie sind bei allen Patienten individuelle Faktoren, die zur Genese oder Aufrechterhaltung der Symptomatik beitragen, zu beachten und ggf. psychotherapeutisch oder im Rahmen sozialpsychiatrischer Maßnahmen zu behandeln (z. B. Partnerkonflikte, berufliche oder finanzielle Belastungen).

Die Therapie sollte von Beginn an unter Berücksichtigung der Schwere und Art der aktuellen Symptomatik unter Vermittlung eines Krankheits- und Therapiekonzepts mit dem Patienten besprochen werden. Wesentliche **psychoedukative Elemente** stellen dabei die Vermittlung eines Krankheitskonzepts, die Förderung einer Therapiemotivation sowie Maßnahmen zur Festigung der Compliance dar.

Da der in vielen Fällen notwendige und sinnvolle Einsatz einer Pharmakotherapie zur Behandlung affektiver Störungen für viele Patienten nicht von vornherein einzusehen und immer noch mit vielen Vorurteilen behaftet ist, ist die **Vermittlung eines Krankheitsmodells**, das für den Patienten verständlich und akzeptabel ist und das den Einsatz einer medikamentösen Behandlung psychischer Beschwerden erklärt, durch den Arzt unerlässlich. Dies gilt besonders dann, wenn eine langfristige Behandlung mit Antidepressiva notwendig ist, um die Compliance zu erhöhen und Rückfälle zu vermeiden. Es bietet sich an, das zwar die Komplexität der Phänomene sehr vereinfachende, aber didaktisch prägnante Krankheitsmodell einer »**Stoffwechselstörung**« zu vermitteln, die mit dem Auftreten von depressiven oder manischen Symptomen verbunden ist und den Einsatz von Medikamenten zur symptomatischen, aber effektiven Therapie notwendig macht. Bei diesem Modell kann auf die Analogie zu der Behandlung eines Diabetes mellitus oder einer essenziellen arteriellen Hypertonie verwiesen werden, wo ebenfalls eine symptomatische, aber effektive medikamentöse Therapie eingesetzt wird, deren Akzeptanz bei den Patienten i. d. R. gut ist. Ein solches Krankheitsmodell behindert auch den psychotherapeutischen Zugang zu einem Patienten nicht, wenn man mit dem Patienten die verschiedenen Aspekte seines Störungsbildes bespricht. Während die medikamentöse Therapie den biologischen Aspekt der Störung symptomatisch, aber effektiv behandelt, kann z. B. eine kognitive Verhaltenstherapie den Patienten zunehmend in die Lage versetzen, auf der Ebene seiner Gedanken und des Verhaltens möglichst großen therapeutischen Nutzen aus der erzielten klinischen Besserung zu ziehen und so den Behandlungserfolg aktiv zu verstärken.

41.2.1 Behandlung mit Antidepressiva

Die prominente Rolle von Antidepressiva bei der Behandlung depressiver Syndrome unterschiedlichster (vermuteter) Ätiologie ist heute gut belegt, wenn auch der Unterschied von Plazebo und Verum in Gruppenvergleichen über verschiedene Schweregrade hinweg nur mäßig ausgeprägt zu sein scheint (Khan et al. 2001; Stassen et al. 2007). Der Unterschied zwischen Plazebo und Verum wird aber tendenziell größer, je schwerer depressiv die untersuchten Patienten bei Behandlungsbeginn sind.

Bei der Akuttherapie mit Antidepressiva ist eine regelmäßige Einnahme Voraussetzung für einen antidepressiven Therapieerfolg. In der Regel kommt es bei späteren Therapie-Respondern zu einer sukzessiven Abnahme der depressiven Symptomatik. Bei der Mehrzahl der Behandlungen ist damit zu rechnen, dass sich eine ausreichende Therapie-Response (z. B. mindestens eine 50%ige Abnahme der depressiven Symptomatik) erst im Verlauf von 3–4 Wochen ausbildet. In diesem Zeitraum treten häufig zunächst Nebenwirkungen, danach erst vom Patienten wahrgenommene antidepressive Effekte auf. Darüber sollte der Patient informiert werden, um den Therapieerfolg nicht durch vorzeitige Beendigung zu gefährden und die Compliance zu sichern. Eine Reihe von Befunden zeigt, dass der individuelle Besserungsverlauf in den ersten beiden Behandlungswochen für die klinische Praxis von großer, bislang nicht genutzter Bedeutung ist und den späteren Behandlungserfolg mit hoher Sensitivität zu prädizieren erlaubt (Stassen et al. 1993, 1996; Szegedi et al. 2003, 2006; Katz et al. 2004).

Bei der Behandlung mit Antidepressiva besteht **kein Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung.** Dieser häufig vom Patienten geäußerten Befürchtung sollte der Arzt aktiv zur Compliance-Sicherung entgegentreten.

Eine detaillierte Darstellung der Behandlung mit Antidepressiva erfolgt ab ► 41.3.3.

41.2.2 Psychotherapeutische Verfahren

Die detaillierte Bewertung der Rolle psychotherapeutischer Verfahren bei der Behandlung affektiver Störungen ist nicht Gegenstand dieser Darstellung und wird hier nur skizziert. Die Bedeutung einzelner psychotherapeutischer Verfahren zur Depressionsbehandlung kann hier nicht ausführlich dargestellt werden; es werden nur

wichtige prinzipielle Gesichtspunkte erwähnt (s. auch Benkert u. Hippius 2007).

Es wurde in den letzten Jahren eine Reihe von Studien zu diesem Thema publiziert. Für folgende Psychotherapieverfahren wurden in methodisch guten kontrollierten Studien **Wirksamkeitsnachweise** bezüglich der Behandlung depressiver Störungen erbracht:

- kognitive Therapie (CT),
- Verhaltenstherapie (VT),
- kognitiv-behaviorale Therapie (CBT),
- interpersonelle Psychotherapie (IPT),
- eine speziell zur Behandlung chronischer Depressionen entwickelte Psychotherapie auf der Grundlage kognitiv-behavioraler Techniken, die CBASP (*cognitive behavioral analysis system of psychotherapy*).

Für die Wirksamkeit aufwändiger klassischer psychoanalytischer Verfahren liegen bislang keine empirischen Daten aus kontrollierten Studien vor. Es gibt Hinweise, dass tiefenpsychologische Kurzverfahren bei depressiven Störungen wirksam sind, allerdings sind die bisherigen Studiendaten nur begrenzt aussagekräftig (Leichsenring 2001). Die klinische Wertigkeit vieler anderer Ansätze, z. B. supportiver Verfahren, kann hier auf der Basis empirischer Daten aus kontrollierten Studien nur unzureichend bewertet werden. Dem interessierten Leser sei zur Übersicht Bergin und Garfields *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change* empfohlen.

Kombination von Psychotherapieverfahren und Antidepressiva

Die nachfolgend zusammengefassten Studienergebnisse (■ Box) beziehen sich auf depressive Störungen ohne psychotische Merkmale. Die Ergebnisse lassen sich wegen methodischer Probleme und der Komplexität der Problematik nicht ohne weiteres generalisieren, geben aber wichtige Anhaltspunkte für die klinische Praxis. Besonderes Augenmerk wurde in den letzten Jahren auf den Wirksamkeitsvergleich von Antidepressiva und Psychotherapieverfahren gelegt.
Generell ergeben klinische Beobachtungen und zunehmend auch Studien den Eindruck, dass eine Kombination aus kognitiver Verhaltenstherapie und Antidepressiva einen **synergistischen Behandlungseffekt** hat (z. B. Kocsis et al. 2003). Bei schweren Depressionen und bei Patienten mit Suizidalität ist i. d. R. ein Antidepressivum unverzichtbar.

Anwendung bei chronischer Depression

Einen besonderen Stellenwert scheint eine psychotherapeutische Intervention bei Patienten mit chronischer Depression zu haben. So konnte in einer groß angelegten Studie (Keller et al. 2000), in welcher die Wirksamkeit von **Nefazodon** gegen **CBASP** bzw. eine Kombination beider Therapien bei chronisch depressiven Patienten untersucht wurde, gezeigt werden, dass es unter Nefazodon allein 29%, unter CBASP 33% und unter der Kombinationstherapie 48% Remissionen gab. In einer weiteren Studie (Nemeroff et al. 2003) bei chronisch Depressiven ergab sich kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen Nefazodon und CBASP, jedoch wieder ein deutlicher Vorteil der Kombinationstherapie. Allerdings zeigten sich klare Unterschiede bei chronisch depressiven Patienten, die ein Kindheitstrauma erlitten hatten: bei diesen erwies sich die alleinige Psychotherapie einer alleinigen Medikation als deutlich, die Kombinationstherapie der Psychotherapie als nur marginal überlegen.

Box

Studien zum Wirksamkeitsvergleich von Antidepressiva und Psychotherapieverfahren

In einer groß angelegten Studie (Elkin et al. 1989) zur Akutbehandlung der Depression erhielten Patienten IPT, CT, Imipramin oder Plazebo (*clinical management*). Nach 16 Wochen zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Imipramingruppe gegenüber der alleinigen Psychotherapiebehandlung bei Patienten mit einer schweren Depression. Im Gegensatz dazu konnte in einer Vergleichsstudie (Hollon et al. 1992), in welcher depressive Patienten mit Imipramin, CT oder einer Kombinationstherapie behandelt wurden, kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit von Imipramin oder CT gezeigt werden. Auch zeigte sich keine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie.
DeRubeis wertete in einer Megaanalyse aus dem Jahr 1999 (DeRubeis et al. 1999) vier vergleichbare kontrollierte Studien aus, u. a. die Elkin- und die Hollon-Studie. Hierbei kam er zu dem Ergebnis, dass auch bei schweren depressiven Episoden keine signifikante Überlegenheit der Pharmakotherapie gegenüber der Psychotherapie festzustellen sei.
In einer Metaanalyse von sechs kontrollierten Studien (Casacalenda et al. 2002) zeigte sich bei leicht bis mittelschwer depressiven Patienten kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen Psychotherapie (IPT oder CBT) und Antidepressiva.
Eine Kombinationsbehandlung aus antidepressiver Medikation und IPT oder VT zeigte sich in einer Megaanalyse von sechs Vergleichsstudien einer alleinigen Psychotherapie bei schweren Depressionen überlegen (Thase et al. 1997).

Nutzen in Erhaltungstherapie und Rückfallprophylaxe

Neben der Akuttherapie haben sich psychotherapeutische Verfahren auch in der Erhaltungstherapie und in der Rückfallprophylaxe als wirksam erwiesen. Die Wirksamkeit scheint allerdings von der **Rezidivneigung** der Patienten beeinflusst zu werden. In der großen Studie der Arbeitsgruppe aus Pittsburgh waren die Erfolge in der Rezidivprophylaxe von Patienten mit hoher Rezidivneigung unter Imipraminbehandlung signifikant besser als unter allen Therapieformen ohne den Einsatz des Antidepressivums (Kupfer et al. 1992). In einer weiteren kontrollierten Studie bei älteren Patienten mit rezidivierender depressiver Störung zeigte sich eine signifikant geringere Rückfallrate innerhalb von drei Jahren unter IPT sowie ein synergistischer Effekt zur antidepressiven Medikation mit Nortriptylin (90% Rückfallrate bei Plazebo, IPT und Plazebo 64%, Nortriptylin 43%, Nortriptylin und IPT 20%) (Reynolds et al. 1999).

Einen langfristigen Benefit und eine signifikant geringere Rückfallrate bei Patienten mit persistierenden depressiven Symptomen trotz antidepressiver Behandlung konnte für die **Kombinationsbehandlung aus CBT und Antidepressiva** im Vergleich zu einer Antidepressiva-Monotherapie gezeigt werden (47% vs. 29%) (Paykel et al. 1999). Damit scheinen CBT und IPT sinnvolle Therapieansätze zur Prävention weiterer depressiver Episoden auch bei Patienten mit einem erhöhten Rückfallrisiko darzustellen.

Der medikamentöse Behandlungserfolg ist in der Rezidivprophylaxe i. d. R. nur so lange gegeben, wie die Pharmakotherapie fortgeführt wird. Bei psychotherapeutischen Verfahren gibt es Hinweise, dass eine erfolgreiche Therapie auch nach ihrer Beendigung einen rezidivprophylaktischen Effekt haben kann.

41.2.3 Andere Medikamente und Verfahren

Benzodiazepine

Es gibt nur unzureichende Belege für eine spezifische antidepressive Wirkung von Benzodiazepinen. Zum **kurzfristigen Einsatz** in Kombination mit Antidepressiva sind sie geeignet bei starker Unruhe, Angst, Suizidalität, Panikattacken. Bei einem kurzfristigen Einsatz überwiegen die Vorteile der Benzodiazepine (sehr gute Verträglichkeit, rasche und sichere klinische Wirkung, qualitative psychopathologische Effekte durch anxiolytische und relaxierende Wirkung) in vielen Fällen gegenüber ihren potenziellen Nachteilen (Gefahr einer Gewöhnung oder Abhängigkeit) (Furukawa et al. 2001). Nach 2–6 Wochen sollten Benzodiazepine langsam ausschleichend abgesetzt werden, um einer Benzodiazepingewöhnung keinen Vorschub zu leisten. Feste Kombinationen von Antidepressiva und Benzodiazepinen sind nicht sinnvoll. Bei stark gehemmt-depressiven Patienten mit Stupor und Mutismus hat sich vielfach der kurzfristige Einsatz von Lorazepam bewährt.

Antipsychotika

Konventionelle Antipsychotika können **nicht empfohlen** werden; ihre antidepressive Wirkung ist nicht belegt. Dies gilt besonders auch für Depot-Antipsychotika. Zusätzlich besteht ein Risiko für extrapyramidalmotorische Störungen (EPS), das angesichts der Verfügbarkeit risikoärmerer Alternativen in der Mehrzahl der Fälle nicht tolerabel erscheint.

Zu Amisulprid gibt es mehrere Studien, die eine positive Wirkung von niedrigsten Dosen (50 mg/d) bei Dysthymie zeigen (Boyer et al. 1999; Smeraldi 1998). Andere **atypische** Antipsychotika haben in kleinen Studien antidepressive Effekte gezeigt, ihr Einsatz als Mittel der ersten Wahl kann aber noch nicht als Monotherapie empfohlen werden. Atypische Antipsychotika haben dagegen bei depressiven Störungen im Rahmen schizophrener and schizoaffektiver Störungen eine wichtige Indikation. Auch ihr Einsatz als Augmentationsstrategie bei depressiven Störungen ohne psychotische Symptomatik wird zunehmend diskutiert (Weizman u. Weizman 2001; Papakostas et al. 2007; ▶ 41.6ff und Kap. 29).

Schlafentzug

Ein kompletter oder partieller Schlafentzug (▶ Kap. 37) stellt bei vielen Patienten eine sinnvolle **Zusatztherapie** zur Gabe von Antidepressiva dar (Giedke u. Schwarzler 2002). Bei ca. 50% der Patienten tritt auf Schlafentzug ein rascher antidepressiver Effekt bereits am Folgetag ein, welcher allerdings meist nur kurzfristig anhält.

Die Behandlung mit Schlafentzug erfolgt meist in Serien (1- bis 2-mal pro Woche). Die Patienten wachen dabei entweder die ganze Nacht oder die zweite Nachthälfte (mit Wecken um 01:00 Uhr) durch. Die Durchführung in Gruppen erleichtert das Wachbleiben. Eine Aufsicht sollte hierbei durch geschultes Pflegepersonal erfolgen. Wichtig ist, dass während der Schlafentzugsnacht keine (auch nur vorübergehende) Schlafperiode eintreten darf.

Zur Erhaltung des Schlafentzugeffekts kann eine Schlafphasenvorverlagerung sinnvoll sein. Hierbei wird versucht, den gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus im Anschluss an einen kompletten Schlafentzug durch stundenweise Vorverlagerung der Schlafphase im Verlauf von einer Woche wieder zu normalisieren (Riemann et al. 1999).

Elektrokrampftherapie

Die **Wirksamkeit und Verträglichkeit** der Elektrokrampftherapie (EKT) ist bei sachgemäßer Durchführung gut belegt (die Entstehung struktureller zerebraler Läsionen wurde bei sachgemäßer Anwendung nicht beobachtet;

ECT Review Group 2003). In bestimmten Indikationen (therapieresistente Depression) ist sie einer alleinigen Pharmakotherapie überlegen. Der Vorteil der EKT liegt im raschen Therapieerfolg. Sie ist auch heute noch indiziert bei klinischen Bildern einer schweren gehemmten Depression (auch mit Suizidalität), bei depressiven Episoden mit psychotischen Merkmalen oder bei Therapieresistenz.

Moderne EKT wird mit Applikation von Kurzpulsstimuli in Kurzzeitvollnarkose und Muskelrelaxation durchgeführt (▶ Kap. 37). Mögliche Gefahren sind zumeist bedingt durch das Anästhesierisiko. Als wesentlichste unerwünschte Wirkung treten (meist passagere) kognitiv-amnestische Störungen auf.

Unilaterale Stimulation über der rechten Hemisphäre ist zu Behandlungsbeginn zu bevorzugen (weniger mnestische Störungen), dabei sind begleitende EEG-Ableitungen sinnvoll. Bei unilateraler Stimulation ist für die wirksame Behandlung mindestens die 2,5-fache Ladung der Krampfschwelle notwendig. Bei **bitemporaler** Stimulation reicht die einfache Auslösung eines generalisierten Krampfanfalls meist aus. Für die bitemporale Behandlung wurden schnellerer Wirkeintritt und/oder bessere Wirksamkeit beschrieben.

Die Durchführung der EKT erfolgt bevorzugt stationär. Eine Behandlung sollte in Serien von 6–12 Sitzungen an nicht aufeinander folgenden Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) erfolgen. Meist ist eine Erhöhung der Ladung im Behandlungsverlauf wegen steigender Krampfschwelle notwendig.

Nach erfolgreicher Behandlung ist wie bei anderen somatischen Behandlungsverfahren eine **Erhaltungstherapie** notwendig. Neben der Strategie einer Erhaltungs-EKT, für die es bislang erst eine begrenzte empirische Datenbasis zu Wirksamkeit und Verträglichkeit gibt, sollte stets versucht werden, den Therapieerfolg durch den Einsatz eines Antidepressivums zu erhalten (Vorteile für Paroxetin wurden beschrieben; in einer weiteren Studie war die Kombination aus Nortriptylin und Lithium der alleinigen Gabe von Nortriptylin in der Erhaltungstherapie überlegen; Sackeim et al. 2001). Der Einsatz einer Erhaltungstherapie mit EKT wird zunehmend untersucht und scheint eine in vielen Fällen wirksame und sichere Option darzustellen (Vothknecht et al. 2003; Kellner et al. 2006). Benzodiazepine und Antikonvulsiva können die Behandlung durch Veränderung der Krampfschwelle beeinflussen. **Vorsicht** ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Lithium, Clozapin und Bupropion (Verlängerung der Krampfaktivität) sowie Tranylcypromin (Narkoserisiko).

Lichttherapie

Es handelt sich um ein nichtinvasives, nebenwirkungsarmes Therapieverfahren, bei dem Patienten täglich einer Lichtquelle mit artifiziellem weißem Licht exponiert werden (▶ Kap. 37).

In den letzten Jahren wurden mehrere kontrollierte Studien durchgeführt, die eine antidepressive Wirkung der Lichttherapie bei saisonaler Verlaufsform der Depression (**SAD**, »Winterdepression«) mit atypischer Symptomausprägung (Hypersomnie und Hyperphagie, insbesondere Kohlehydratheißhunger) belegen (Leppamaki et al. 2002; Lewy et al. 1998; Terman et al. 1998).

Je nach Stärke der künstlichen Lichtquelle erfolgt eine Exposition über 30–120 min täglich (bei 10.000 lux 30 min, bei 2500–6000 lux 60–120 min), bevorzugt morgens zwischen 6 und 8 Uhr, über 1–4 Wochen.

Der **Wirkmechanismus** ist noch ungeklärt; es wird eine Normalisierung (*phase advance*) von zirkadianen Rhythmen, die in der Depression verzögert sein sollen, postuliert. Eine relativ neue Methode der Lichttherapie ist die *dawn simulation*, also die Simulation eines Sonnenaufgangs mit ansteigender Lichtstärke: hierbei erfolgt eine Behandlung mit weißem Licht ansteigender Lichtstärke zwischen 4:30 und 6:00 Uhr, mit einer maximalen Stärke von 250 lux (Avery et al. 2001).

41.3 Unipolare depressive Störungen

41.3.1 Konzepte

Unipolare depressive Störungen unterscheiden sich von bipolaren Störungen durch das **Fehlen von manischen oder hypomanen Episoden** im Längsschnitt. Sie stellen nach heutiger Vorstellung ein Kontinuum verschiedener Störungsbilder mit unterschiedlichen Schweregraden, Prägnanztypen oder zeitlichen Verlaufscharakteristika dar. Dabei sind im individuellen Verlauf kontinuierliche Übergänge möglich (Judd et al. 1998). Die heute breit akzeptierten Klassifikationsprinzipien von ICD-10 sowie DSM IV basieren auf dem Grundsatz, Diagnosen nach operationalisierten Kriterien (die möglichst reliabel erhebbar sind) unter weitgehendem Verzicht auf vermutete ätiologische Überlegungen zu stellen (konzeptuelle Ausnahmen stellen die depressiven Störungen bei körperlichen Erkrankungen bzw. im Zusammenhang mit dem Konsum psychotroper Substanzen sowie Anpassungsstörungen bei psychosozialen Belastungsfaktoren dar). Die aktuellen Klassifikationssysteme stellen Merkmale des Schweregrads, des zeitlichen Verlaufs sowie psychopathologisch-deskriptive Symptome zur Einteilung in den Vordergrund.

Klassifikation

DSM IV als Klassifikationssystem mit der derzeit differenziertesten Operationalisierung unterscheidet im Wesentlichen folgende Kategorien (unipolar) depressiver Störungen (◘ Übersicht).

> **Kategorien (unipolar) depressiver Störungen nach DSM IV**
>
> - *Major depression* (mit einzelnen oder rezidivierenden Episoden)
> - Dysthyme Störung (als chronische Verlaufsform mäßiggradig ausgeprägter depressiver Symptomatik)
> - Affektive Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors
> - Substanzinduzierte affektive Störung
> - Anpassungsstörungen mit depressiven Merkmalen
> - Nicht näher bezeichnete depressive Störung (einschließlich unterschwelliger depressiver Störungen, *recurrent brief depression, minor depression*)

Die **ICD-10-Klassifikation** verwendet eine ähnliche Systematik mit allerdings manchmal abweichender Nomenklatur, zudem sind die Kriterien für die entsprechenden diagnostischen Kategorien weniger explizit festgelegt. Für die *major depression* als der am besten untersuchten Form depressiver Störungen ist eine weitere Subtypisierung nach dem Schweregrad (leicht, mittel, schwer), nach dem psychopathologischen Prägnanztyp (melancholisch, atypisch, saisonal auftretend, mit oder ohne psychotische Symptome) sowie nach verlaufsbezogenen Variablen (Chronifizierung, Grad der Remission) vorgesehen.

Episodischer Charakter unipolar affektiver Störungen

Bei einem Großteil der Patienten treten unipolar affektive Störungen episodisch auf. Zudem treten bei einem Indexpatienten häufig mehr als eine Episode im Längsschnitt auf (Mueller et al. 1999; Solomon et al. 2000). Je länger der Beobachtungszeitraum gewählt wird, desto höher wird der Anteil derer, die mehr als eine Episode einer affektiven Störung erleben. Bei mindestens jedem fünften Patienten klingt die depressive Symptomatik nicht vollständig ab, es persistieren subsyndromale Bilder, die den Patienten wesentlich beeinträchtigen (Judd et al. 2000a). Etwa 20% der Patienten mit unipolar depressiven Störungen leiden unter chronifizierten Formen unterschiedlichen Schweregrads (chronifizierte *major depression* oder dysthyme Störungen). Leichtere Formen stellen zudem einen eindeutigen Risikofaktor für spätere schwerere Episoden dar. Zudem finden sich bei einem relevanten Anteil der Patienten zum Zeitpunkt der Indexepisode oder im Längsschnitt weitere psychiatrische Störungsbilder, insbesondere Angststörungen.

41.3.2 Epidemiologie und Bedeutung

Unipolar depressive Störungen zählen zu den besonders häufigen psychiatrischen Störungen und beeinträchtigen durch die vielfach chronisch-rezidivierenden Verläufe die Betroffenen in einem außerordentlich hohen Ausmaß. Die Punktprävalenz allein einer *major depression* bei Erwachsenen wird mit ca. 3%, die Lebenszeitprävalenz mit etwa 16% beziffert (Weissman et al. 1996; Wittchen et al. 2001; WHO 2001). Die gepoolten Lebenszeitprävalenzen dysthymer Störungen aus verschiedenen Studien werden mit ca. 3,6% angegeben (Waraich et al. 2004). Bei Zugrundelegung des gesamten Spektrums depressiver Störungen ergeben sich Punktprävalenzraten von ca. 10%. Frauen erkranken im Mittel doppelt so häufig wie Männer.

Die schwerwiegendste Komplikation depressiver Störungen stellt der **Suizid** dar. Die Suizidraten von unipolar Depressiven variieren in Abhängigkeit vom Schweregrad (Bostwick u. Pankratz 2000). Etwa 15% der Todesfälle bei Patienten mit einer affektiven Störung sind auf einen Suizid zurückzuführen.

Neben der Suizidalität ist aber die **durchgreifende Beeinträchtigung der Patienten** in nahezu allen Bereichen des psychosozialen Funktionsniveaus von besonderer Bedeutung. Bereits heute steht die unipolare Depression weltweit an vierter Stelle der Faktoren, die zum *Global Burden of Disease* beitragen (Murray u. Lopez 1997b); nach Hochrechnungen für die kommenden Jahre wird die Bedeutung unipolarer Depressionen sogar noch zunehmen (Murray u. Lopez 1997a). Im Mittel gehen einem betroffenen Individuum aufgrund der Depression etwa 16 Lebensjahre an unbeeinträchtigter Lebenszeit verloren. Neben den individuellen Folgen sind unipolare Depressionen auch für die Gesellschaft mit erheblichen Folgekosten durch direkte und indirekte Krankheitskosten verbunden (z. B. durch Krankheitskosten, erhöhte Morbidität und Mortalität, Verlust an Produktivität; WHO 2001).

Gegenüber den mittlerweile gut dokumentierten erheblichen negativen individuellen und gesellschaftlichen Konsequenzen depressiver Störungen kontrastiert die erschreckend niedrige **Erkennungs- und Behandlungsrate** in der klinischen Praxis: nur etwa jede zweite Episode einer *major depression* wird diagnostiziert, nur etwa 25% der als depressiv diagnostizierten Patienten erhalten eine adäquate Behandlung. Insgesamt werden nur ca. 8% bis zur Remission behandelt (Hirschfeld et al. 1997).

Die Behandlungsmöglichkeiten der *major depression* sind am besten untersucht, jedoch liegen auch zunehmend Daten zu der Behandlung anderer Formen depressiver Störungen vor (z. B. Dysthymie).

41.3.3 Akuttherapie

Gegenwärtig werden bei der Behandlung depressiver Störungen sowohl die konsequente Behandlung einer aktuellen Symptomatik – möglichst bis zur Remission – als auch die ausreichende kurz-, mittel- und langfristige Stabilisierung als wesentliche Behandlungsziele formuliert. Die Behandlung depressiver Störungen mit Antidepressiva umfasst daher eine Akut- sowie eine Erhaltungstherapie und ggf. eine Rezidivprophylaxe (Abb. 41.1).

Ziel einer Akuttherapie ist das Erreichen einer **Remission**. Remission wird definiert als die vollständige Rückbildung der depressiven Symptomatik (z. B. operationalisiert als Abnahme des HAM-D-Summen-Scores auf 7 Punkte oder weniger) (Thase et al. 2002b) und die Wiedererlangung des prämorbiden Funktionsniveaus. Dem steht die **Response** gegenüber, in der Regel definiert als eine mindestens 50%ige Abnahme der depressiven Symptomatik. Response wird in vielen klinischen Studien als Wirksamkeitsmaß antidepressiver Behandlungen herangezogen. Die zunehmende Bedeutung der Remission als Behandlungsziel ist im Wesentlichen darin begründet, dass Restsymptome das Risiko eines Rezidivs deutlich erhöhen (Judd et al. 2000b; Paykel et al. 1995).

Eine **Erhaltungstherapie** schließt sich regelhaft an eine erfolgreiche Akuttherapie an. Eine **Rezidivprophylaxe** ist bei bekannter Neigung zu wiederholtem Auftreten depressiver Episoden erforderlich.

Wirksamkeit von Antidepressiva in der Akuttherapie

In der Akuttherapie ist die Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkprofilen durch zahlreiche Studien gut belegt. Wirksame Antidepressiva zeichnen sich dadurch aus, dass sie (im Mittel) während der Akuttherapie zu einer stärkeren Reduktion depressiver Symptome im Vergleich zu Plazebo sowie zu höheren Response- bzw. Remissionsraten führen. Die Entwicklung **neuer Antidepressiva** hat in den letzten Jahrzehnten aber insgesamt nicht zu einer Zunahme der Wirksamkeit geführt, sondern überwiegend nur Vorteile der Verträglichkeit erbracht. Die mittlere Symptomreduktion neuerer Antidepressiva lag in zulassungsrelevanten Studien bei 40–48% und damit in der gleichen Größenordnung wie bei bereits etablierten Standardpräparaten, während die Plazeboraten bei 30–36% lagen (Khan et al. 2001). Response-Raten liegen während der Akuttherapie mit Antidepressiva meist in der Größenordnung von 50–70%. Remission wird berichtet bei ca. 25% der plazebobehandelten Patienten, bei ca. 35% der mit SSRI behandelten Patienten sowie bei ca. 45% der mit Venlafaxin, trizyklischen Antidepressiva (TZA) oder MAO-Inhibitoren behandelten Patienten (Thase 2003). Höhere Remissionsraten wurden lediglich für die EKT ermittelt.

Es liegt mittlerweile eine Vielzahl von Befunden vor, die differenzierte Aussagen zu einer vergleichenden Wirksamkeit von Antidepressiva bei Subgruppen von Patienten erlauben.

Generell ist festzustellen, dass trotz verschiedener pharmakologischer Wirkprofile die Unterschiede in der Wirksamkeit der heute verfügbaren Antidepressiva überraschend gering sind. Eine hohe Selektivität scheint dabei tendenziell mit einer weniger ausgeprägten Wirksamkeit assoziiert zu sein, was sich am Beispiel der **SSRI** diskutieren lässt. Beim Vergleich der selektiv den Serotonintransporter inhibierenden SSRI mit anderen Antidepressiva kommen kontrollierte Studien und Metaanalysen zunehmend zu dem Schluss, dass sich bei insgesamt vergleichbarer Wirksamkeit Vorteile für Substanzen mit mehreren pharmakologischen Angriffspunkten wie Venlafaxin, Mirtazapin, Duloxetin, Bupropion, Amitriptylin oder Clomipramin finden (bei den beiden letztgenannten Substanzen bei einer insgesamt schlechteren Verträglichkeit; Anderson 2001) oder für die Kombination eines SSRI mit einem SNRI (Nelson et al. 2004). Diese Vorteile kön-

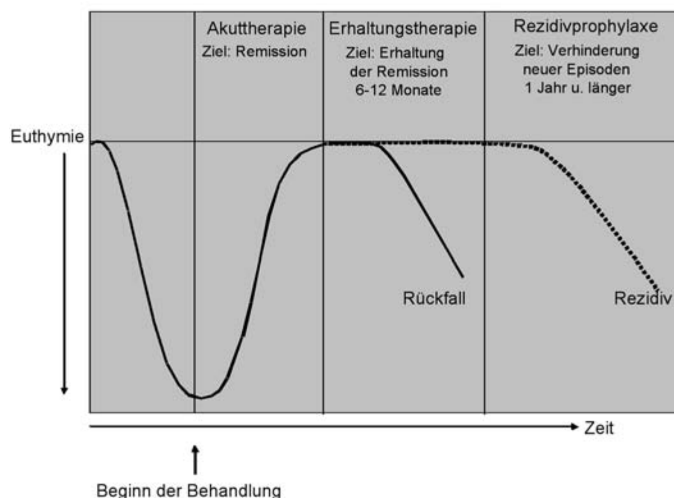


Abb. 41.1. Verlaufsschema bei unipolarer Depression. (Aus Benkert u. Hippius 2007)

nen sich in höheren Response- bzw. Remissionsraten, Vorteilen bei Subgruppen von Patienten (z. B. bei schweren Depressionen sowie stationären Patienten) sowie in dem Anteil der Patienten, die früh im Behandlungsverlauf eine Besserung erfahren, zeigen.

Therapieempfehlungen

Die Problematik wird wesentlich dadurch beeinflusst, dass es nach wie vor nicht zuverlässig möglich ist, vor Beginn einer Therapie mit Antidepressiva hinlänglich verlässlich zu prädizieren, ob ein Patient von einem ausgewählten Antidepressivum profitieren wird oder nicht. Die Angaben zur vergleichenden Wirksamkeit (z. B. aus Metaanalysen) sind daher meist als Vergleich der durchschnittlichen Wirksamkeit zu verstehen und für eine **individuelle Prädiktion** daher nur begrenzt aussagekräftig. Im Folgenden dargestellte Empfehlungen sind daher unter den hier aufgeführten Kautelen zu lesen.

Der klinische Prägnanztyp hat sich nur in bestimmten Aspekten als relevant für die Prädiktion des Therapieerfolgs erwiesen. Bei **agitiert-depressiven** Syndromen kann ein Antidepressivum mit sedierender Komponente sinnvoll sein, es ist aber nicht generell mit einem besseren Therapieerfolg verknüpft. Umgekehrt sind Antidepressiva mit einer sedierenden Komponente nicht per se mit einem ungünstigeren Therapierfolg bei **gehemmt-depressiven** Syndromen assoziiert. Melancholische Prägnanztypen haben keine gesicherte prädiktive Wertigkeit. Ein **atypisches Symptommuster** ist mit einem günstigeren Ansprechen auf irreversible MAO-Inhibitoren (Liebowitz et al. 1988) assoziiert, zu den reversiblen MAO-Inhibitoren liegen hierzu nur unzureichende Daten vor (Lotufo-Neto et al. 1999). Zu SSRI gibt es kontroverse Befunde in Bezug auf das atypische Muster (McGrath et al. 2000). **Saisonale Verlaufsmuster**, die oft ein atypisches Gepräge haben, scheinen bevorzugt auf SSRI anzusprechen (Lam et al. 1995).

Beim gleichzeitigen Vorliegen von **psychotischen Symptomen** ist eine Kombinationsbehandlung eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum (untersucht sind im Wesentlichen konventionelle Antipsychotika) einer Monotherapie mit Antipsychotika meist überlegen. Umgekehrt scheint eine Kombination einer Monotherapie mit einem Antidepressivum nicht überlegen zu sein. Allerdings bedarf dieser Befund der weiteren Absicherung. Zu dem Einsatz moderner atypischer Antipsychotika (▶ Kap. 29) in dieser Indikation liegen noch keine kontrollierten Studien, aber viel versprechende Befunde aus offenen Studien vor (Matthews et al. 2002).

Die Behandlung **chronischer Formen** depressiver Störungen ist nach einigen Studienergebnissen der letzten Jahre Erfolg versprechender, als früher vielfach angenommen. Zur Behandlung der **Dysthymie** liegt mittlerweile eine Reihe von kontrollierten Studien vor, die für alle Substanzklassen von Antidepressiva eine vergleichbar gute Wirksamkeit nahe legen (Lima u. Hotopf 2003). Wegen der Vorteile bei der Verträglichkeit scheinen aber SSRI besonders geeignet. Bei chronifizierten Formen einer *major depression* oder dem Vorliegen einer *major depression* bei vorbestehender Dysthymie (*double depression*) ist die Kombination aus spezifischen psychotherapeutischen Interventionen und einer Behandlung mit Antidepressiva einer Monotherapie offenbar überlegen (Keller et al. 2000).

Die Behandlung einer *minor depression* im Sinne einer zeitlich begrenzten, aber im Vergleich zur *major depression* weniger ausgeprägten Episode mit Antidepressiva wird kontrovers diskutiert. Während die Behandlung mit TZA keine überzeugenden Vorteile erbrachte, deuten Studien mit neueren Antidepressiva (insbesondere SSRI) auf einen therapeutischen Nutzen bei guter Verträglichkeit hin (Rapaport u. Judd 1998; Szegedi et al. 1997).

Bei leichten bis mittelschweren depressiven Syndromen kann die Behandlung mit **Johanniskrautextrakten** Erfolg versprechend sein. Hier ist zu beachten, dass die Präparate je nach Hersteller bezüglich der Standardisierung der Inhaltsstoffe erheblich variieren können. Es sollten daher Extrakte bevorzugt werden, deren Wirksamkeit wissenschaftlich nachgewiesen wurde und die in konstanter Präparation zur Verfügung stehen. Für die klinische Wirkung bedeutsam scheint der Gehalt an Hypericin oder Hyperforin zu sein. Zu beachten sind auch mögliche pharmakokinetische Interaktionen der Extrakte mit Komedikationen.

Die psychopharmakologische Behandlung kurzer rezidivierender depressiver Episoden (*recurrent brief depression*) ist bislang nur unzureichend untersucht. Eine gesicherte Therapieempfehlung kann hier weder für Antidepressiva noch für Stimmungsstabilisierer erfolgen.

41.3.4 Vorgehen bei unzureichender Wirksamkeit/Therapieresistenz

Das eigentliche Ziel einer antidepressiven Therapie ist das Erreichen einer Symptomfreiheit sowie der Wiederherstellung des psychosozialen Funktionsniveaus (Remission). In klinischen Studien wird eine Response meist als mindestens 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik, gemessen anhand einer Schweregradskala wie z. B. der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D), definiert. Ein substanzieller Anteil von Patienten profitiert klinisch nicht in ausreichendem Maße von einem ersten Therapieversuch mit einem Antidepressivum. Diese unzureichende Wirksamkeit/Response kann unterschiedlich operationalisiert werden (z. B. im Hinblick auf Behandlungsdauer, Dosierung und erreichte Symptomreduktion).

Von einer **partiellen Response** spricht man meist, wenn die erreichte Besserung zwischen 25–50% nach etwa

4–6 Wochen Behandlung beträgt. **Non-Response** liegt also vor, wenn in diesem Zeitraum weniger als 25% Besserung eintreten (Abb. 41.2).

Für eine **Therapieresistenz** gibt es bislang keine unumstritten akzeptierte Definition. Als Minimalkonsens sollte von Therapieresistenz gesprochen werden, wenn zwei verschiedene Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkprofilen jeweils nach 4–6 Wochen Behandlung in ausreichender Dosis wirkungslos waren.

Je nach erreichter Besserung und der Anzahl der erfolglosen Behandlungsversuche können unterschiedliche Strategien sinnvoll sein. Eine empirisch abgesicherte Reihenfolge der im Folgenden beschriebenen **Therapiestrategien** gibt es aber bislang nicht.

- Stellt sich in den ersten zwei Behandlungswochen eine partielle Response ein, kann zunächst mit der begonnenen Behandlung fortgefahren werden. Bleibt sie aus, kann schon früh im Behandlungsverlauf von einer geringen Chance, im Verlauf der nächsten 2–4 Behandlungswochen noch eine Response bzw. Remission zu erreichen, ausgegangen werden.
- Bei Vorliegen einer Non-Response oder Therapieresistenz sollte zunächst die Compliance des Patienten (z. B. Plasmaspiegelkontrolle) sowie die Diagnose überprüft werden.
- Danach kann eine der nachfolgenden Strategien eingesetzt werden (Abb. 41.3).

Häufigste Strategien

Erhöhung der Dosis. Die Erhöhung der Dosis kann erfolgreich sein, ist aber durch Studien nur unbefriedigend belegt. Sie scheint aber besonders bei **partieller Response** eine plausible Strategie. Bei TZA kann die Dosis bis zu 300 mg/d betragen (dann häufigere Kontrollen von EKG und ggf. EEG). Die Bestimmung der Plasmakonzentration des TZA kann eine relative Unterdosierung aufdecken. Eine Dosiserhöhung unter SSRI ist nicht systematisch mit besseren Behandlungsergebnissen verknüpft und am ehesten dann Erfolg versprechend, wenn niedrigere Dosen eine partielle Response brachten.

Wechsel auf ein anderes Antidepressivum. Hierbei sollte ein Antidepressivum mit anderem Angriffspunkt im ZNS gewählt werden, z. B. nach erfolgloser Gabe eines SSRI ein Antidepressivum mit überwiegender Wiederaufnahmehemmung, ein Antidepressivum mit dualem Angriffspunkt (z. B. Mirtazapin, Venlafaxin) oder ein MAO-Hemmer. Ein Wechsel des Präparats kann in einer Größenordnung von 50% der Fälle erfolgreich sein (Thase et al. 2002a).

Augmentationsstrategien

Unter Augmentation versteht man die Zugabe einer Substanz, für die als Monotherapie keine regelmäßge antidepressive Wirksamkeit angenommen wird.

Augmentation eines Antidepressivums mit Lithium. Bei der am besten belegten Augmentationsstrategie werden Lithiumkonzentrationen wie bei der Phasenprophylaxe (0,6–0,8 mmol/l) angestrebt (Bauer et al. 2002). Es wird ein synergistischer Effekt über die serotonerge Transmission angenommen. Ein Therapieerfolg kann nach Tagen oder innerhalb von 1–2 Wochen eintreten. Die Kombination SSRI und Lithium führte bei 50% der Patienten nach 1–2 Wochen (selten nach 6 Wochen) zu einer Response. Gesicherte Prädiktoren fehlen bislang, die Wahrscheinlichkeit einer Response scheint aber mit zunehmender Dauer und Dosis der Vorbehandlung abzunehmen. Im Erfolgsfall sollte eine Lithiumaugmentation im Sinne einer Erhaltungstherapie (mindestens ein Jahr) fortgeführt werden (Bschor et al. 2003).

Augmentation eines Antidepressivums mit Schilddrüsenhormonen. In kontrollierten Studien war die Zugabe von T3 (L-Trijodthyronin) in einer Dosis von 25–50 µg (z. T. auch höher) zu einem Antidepressivum bei therapieresistenten Patienten erfolgreich, auch bei euthyreoter Stoffwechsellage. Man geht hierbei bei einer Subgruppe depressiver Patienten von einer »zentralen Hypothyreose« bei euthyreoter peripherer Stoffwechsellage aus. Allerdings existieren bislang keine kontrollierten Studien für

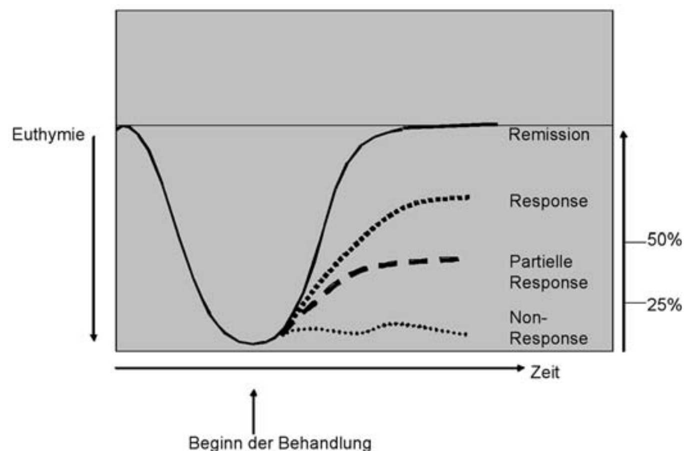


Abb. 41.2. Übersicht verschiedener Grade klinischer Besserung bei einer Depressionstherapie. (Aus Benkert u. Hippius 2007)

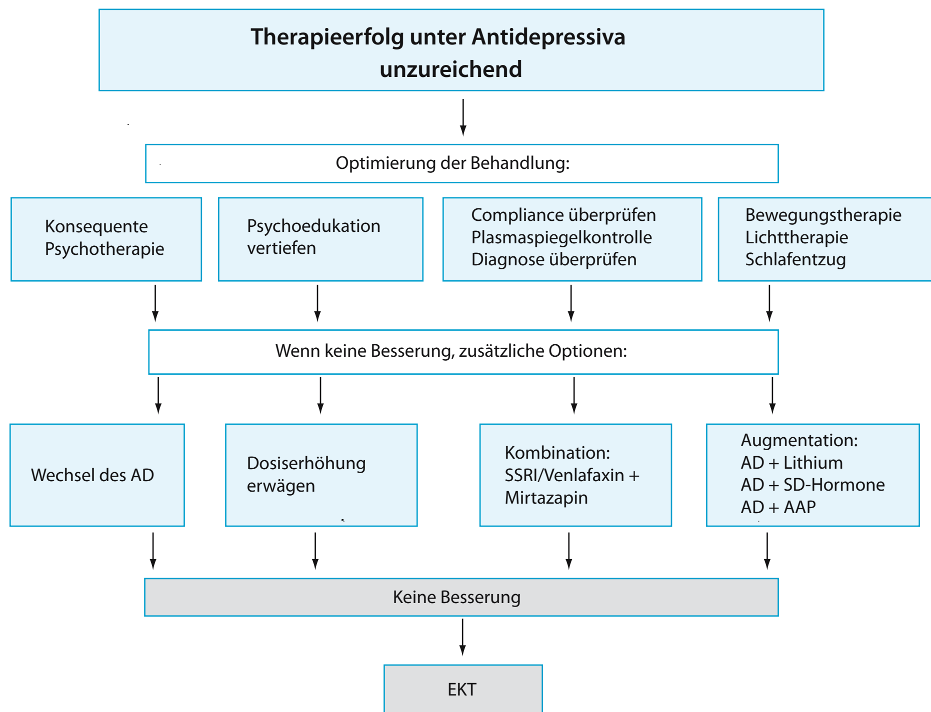


Abb. 41.3. Wichtigste Maßnahmen bei nicht ausreichendem Therapieerfolg. *AD* Antidepressivum, *SD-Hormon* Schilddrüsenhormon, *AAP* atypisches Antipsychotikum, *EKB* Elektrokrampfbehandlung. (Aus Benkert u. Hippius 2007)

die Kombination mit neueren Antidepressiva (Altshuler et al. 2001; Aronson et al. 1996). Die Zugabe von T4 (Thyroxin) in supraphysiologischen Dosen (bis 400 µg/d) zu einem TZA kann ebenfalls zu einem Therapieerfolg bei therapieresistenten Patienten führen. Hierzu existieren bislang jedoch keine kontrollierten Studien.

Augmentation mit atypischen Antipsychotika. Es gibt zunehmend positive Berichte für den Einsatz atypischer Antipsychotika in Verbindung mit Antidepressiva (bei nichtpsychotischer Depression), z. B. für Olanzapin und Risperidon (Ostroff u. Nelson 1999; Papakostas et al. 2007).

Augmentation eines Antidepressivums mit Psychostimulanzien. Die Zugabe von Psychostimulanzien wie Methylphenidat (Nierenberg et al. 1998) oder Modafinil (Menza et al. 2000) zu einem Antidepressivum kann sinnvoll und erfolgreich sein.

Andere Augmentationsstrategien. Positive Behandlungsergebnisse an kleineren Patientenkollektiven gibt es für die Kombination von Antidepressiva mit Dopaminagonisten wie Bromocriptin (Inoue et al. 1996) oder Pramipexol (Sporn et al. 2000), mit Hormonpräparaten (Östrogenpräparaten bei Frauen; Stahl 1998), Dehydroepiandrosteron (Wolkowitz et al. 1999), Kortisolsynthesehemmern wie Ketoconazol, Metyrapon (Jahn et al. 2004), Buspiron (Appelberg et al. 2001), Pindolol (Sokolski et al. 2004) *S*-Adenosyl-L-Methionin (SAMe ; Alpert et al. 2004), Folsäure (Taylor et al. 2004).

Kombinationsstrategien

Unter Kombination wird der gleichzeitige Einsatz von zwei Substanzen mit nachgewiesener antidepressiver Wirksamkeit in jeweiliger Monotherapie verstanden.

Kombination zweier Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkprofilen. Hierbei sind Kontraindikationen zu beachten (MAO-Hemmer mit Antidepressiva mit überwiegender 5-HT-Rückaufnahmehemmung oder SSRI; Gefahr eines zentralen Serotoninsyndroms). Auch mögliche pharmakokinetische Interaktionen sind zu beachten. Es empfehlen sich Plasmakonzentrationsmessungen. Sinnvoll kann eine Kombination eines SSRI mit Mirtazapin sein.

Kombination eines Antidepressivums mit Lamotrigin. Da Lamotrigin sowohl bei unipolarer als auch bei bipolarer Depression antidepressiv wirksam ist, ist eine Kombinationstherapie bei Beachtung der Vorsichtskautelen (langsame Dosissteigerung) eine mögliche Strategie, für die es erste positive Berichte gibt (Rocha u. Hara 2003).

Kombination eines Antidepressivums mit Schlafentzügen. Da ca. 50% der Patienten von dem nichtinvasiven Verfahren des therapeutischen Schlafentzugs profitieren können, ist ein solcher Therapieversuch bei vorhandenem klinischen Setting lohnend.

Kombination eines Antidepressivums mit einem etablierten Psychotherapieverfahren. ▶ 41.2.2.

Andere Strategien

Sehr hoch dosierte Gabe von MAO-Hemmern und SSRI. Die hoch dosierte Gabe von MAO-Hemmern (**Tranylcypromin** in Dosen über 40 mg, bis zu 80 mg/d) (Amsterdam u. Berwish 1989) führt oft zu einer Remission. Patienten müssen über mögliche Risiken aufgeklärt werden. Ein schriftliches Einverständnis wird empfohlen. Auf Diätfehler mit möglichen fatalen Folgen muss hingewiesen werden (hypertensive Krisen mit Blutungsgefahr). Zudem kommt eine orthostatische Hypotonie unter hohen Dosen von MAO-Hemmern häufiger vor. Unter 100–300 mg **Fluoxetin** wurde in einer Fallserie bei vorherigen Non-Respondern bei ca. 50% ein Therapieerfolg gesehen. Auch die sehr hohe Dosierung anderer Antidepressiva, allein oder in Kombination, kann erfolgreich sein.

Antidepressivagabe als Tropfinfusion. Eine überlegene Wirkung der i.v.-Applikation gegenüber oraler Verabreichung ist nicht belegt. Die Antidepressiva-Tropfinfusion kann bei ausgewählten Patienten (orale Einnahme schwer möglich, Compliance-Probleme) bereits im ersten Behandlungsschritt durchgeführt werden.

Elektrokrampfbehandlung. EKT ist nach wie vor eine Therapiestrategie mit gut belegter Wirksamkeit bei Therapieresistenz. Neuere Untersuchungen weisen auf die Möglichkeit hin, die EKT schon frühzeitiger einzusetzen. Allerdings ist weiterhin unklar, welche Erhaltungstherapie bei Therapieerfolg nach EKT anzuwenden ist. Daher erfolgt ihr Einsatz oft erst, nachdem andere Strategien nicht erfolgreich waren.

41.3.5 Neue Therapieverfahren

Neue experimentelle Verfahren

Repetitive transkranielle Magnetstimulation. Bei diesem nichtinvasiven Verfahren werden kortikale Neurone durch kurzdauernde Magnetfelder hoher Intensität stimuliert (▶ Kap. 37). Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass repetitive Stimulation des (bevorzugt linken) präfrontalen Kortex eine antidepressive Wirkung haben kann. Im Vergleich zur EKT scheinen die Effekte der bislang angewandten Verfahren deutlich schwächer zu sein (Martin et al. 2003).

Magnetokonvulsionstherapie. Bei diesem neuen Verfahren besteht die Strategie darin, durch eine kurzzeitige Stimulation mit Magnetfeldern sehr hoher Intensität einen generalisierten Krampf auszulösen (in Kurznarkose und unter Muskelrelaxation). Der hypothetische Vorteil könnte dabei in einer der EKT vergleichbaren Wirkung liegen, jedoch bei erhoffter verminderter Rate an kognitiven Beeinträchtigungen.

Stimulation des Nervus vagus. Nach operativer Implantation eines Schrittmachers, der an den linken N. vagus angeschlossen wird, erfolgt eine intermittierende repetitive Stimulation, die über Mittelhirnstrukturen zu limbischen und kortikalen Arealen geleitet werden soll (▶ Kap. 37). Es liegen erste Erfolg versprechende Ergebnisse bei therapieresistenten Depressionen vor.

Bewegungstherapie. Es gibt eine Reihe neuer Befunde, die einen genuinen antidepressiven Effekt für regelmäßige körperliche Aktivitätsprogramme beschreiben (Blumenthal et al. 1999; Dimeo et al. 2001; Lawlor u. Hopker 2001). Als Zusatztherapie kann körperliche Aktivität empfohlen werden.

Neue medikamentöse Therapiestrategien

Substanz P-Antagonisten. Substanz P ist ein im ZNS von Säugern weit verbreitetes Neurokinin, das mit der Pathophysiologie depressiver sowie ängstlicher Symptomatik in Zusammenhang gebracht wurde (u. a. konnten in einer Studie erhöhte Konzentrationen von Substanz P im Liquor depressiver Patienten nachgewiesen werden). In einer kontrollierten Studie mit dem Substanz P-Antagonisten (NK_1-Antagonisten) MK-869 konnte bei depressiven Patienten ein antidepressiver Effekt vergleichbar mit Paroxetin gezeigt werden (Kramer et al. 1998). Nachfolgende kontrollierte Studien führten aber zu enttäuschenden Ergebnissen, sodass die Zukunft der NK_1-Antagonisten in dieser Indikation wenig Erfolg versprechend erscheint.

Omega-3-Fettsäuren. Viele Patienten mit depressiven Syndromen weisen Störungen im Omega-3-Fettsäure-Haushalt auf (Severus et al. 2001). In einer kontrollierten Studie konnte mit der Gabe von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren ein im Vergleich zu Plazebo signifikanter antidepressiver Effekt gezeigt werden; allerdings gibt es auch negative Ergebnisse (Marangell et al. 2003).

Antiglucokortikoide Substanzen. Ein Teil der depressiven Patienten weist Störungen der Kortisolsekretion auf, häufig im Sinne eines Hyperkortisolismus. In einer plazebokontrollierten Studie zeigten Patienten mit Hyperkortisolämie, nicht aber normokortisolämische Patienten, eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik mit **Ketoconazol**, einer Substanz mit u. a. antiglucokortikoiden Eigenschaften (Wolkowitz u. Reus 1999). Eine viel versprechende Substanz könnte auch der Kortisolsynthesehemmer **Metyrapon** darstellen.

CRH-Rezeptorantagonisten. Klinische und präklinische Daten deuten darauf hin, dass eine exzessive Sekretion

von CRH (Kortikotropin-Releasing-Hormon) mit dem Auftreten von depressiven und ängstlichen Symptomen assoziiert ist. Erste klinische Daten aus einer Studie mit dem CRH1-Rezeptorantagonisten R121919 bei depressiven Patienten zeigen antidepressive und anxiolytische Effekte. Die Verträglichkeit der Substanz erwies sich aber als problematisch, sodass die klinische Wertigkeit durch weitere Studien mit analogen Präparaten noch bewertet werden muss.

Chrompicolinat. Chrompicolinat zeigte sowohl als Monotherapie bei atypischer Depression (Davidson 2003) sowie als Augmentationsstrategie bei dysthymer Störung (McLeod et al. 1999) antidepressive Eigenschaften.

Hormone. Widersprüchliche Berichte existieren über antidepressive Effekte von **Trijodthyronin** (T3; 25–37,5 μg/Tag) und **Thyroxin** (T4) in supraphysiologischen Dosen als Monotherapie. Ein Einsatz ist am ehesten als Zusatztherapie (Augmentation) bei Therapieresistenz denkbar. Es gibt keine kontrollierten Studien hierzu (Altshuler et al. 2001; Aronson et al. 1996). **Östrogene** zeigten in mehreren Studien einen antidepressiven Effekt, v. a. bei perimenopausalen Frauen (Soares et al. 2002); es liegen aber auch negative Ergebnisse vor. **Testosteron** wurde erfolgreich bei männlichen Patienten mit spätem Beginn der Depression eingesetzt (Perry et al. 2002).

41.3.6 Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe

Allgemeine Richtlinien

An eine erfolgreiche Akutbehandlung soll sich in jedem Fall eine Erhaltungstherapie anschließen. Nach heutigem Verständnis beginnt die Phase der Erhaltungstherapie erst, nachdem eine Remission erreicht wurde. Diese zu erhalten, ist das Ziel der Erhaltungstherapie. Antidepressiva senken die Rückfallrate bei konsequenter Weiterbehandlung erheblich, insbesondere bei Patienten mit bekannter hoher Rezidivneigung (Geddes et al. 2003). Die individuell angemessene Dauer einer Erhaltungstherapie richtet sich u. a. derzeit nach klinischen Variablen (wie z. B. nach der Schwere der Indexepisode, der Anzahl von Vorepisoden). In der Regel soll aber eine Erhaltungstherapie bei unipolarer Depression **mindestens sechs Monate nach Erreichen der Remission** durchgeführt werden, um das Rezidivrisiko zu minimieren. Es wird empfohlen, die in der Akuttherapie erfolgreiche Dosierung in der Erhaltungstherapie beizubehalten, falls keine klinischen Gründe dagegen sprechen, denn Dosisreduktionen erhöhen das Rückfallrisiko. Auch bei erfolgreicher psychotherapeutischer Behandlung sollte im Anschluss an die Akuttherapie eine Erhaltungstherapie erwogen werden.

Wenn diese Phase der Erhaltungstherapie ohne psychopathologische Verschlechterung des Patienten verlaufen ist, kann bei Patienten mit der ersten Episode einer unipolaren Depression das Aussetzen der antidepressiven Therapie erwogen werden. Ein eventuelles **Absetzen** sollte aber immer schrittweise über mehrere Wochen erfolgen. Zu bedenken ist auch, dass eventuelle Rezidive oft mit einer Latenz von einigen Wochen wieder auftreten. Hierüber sollte der Patient informiert werden.

Eine **Rezidivprophylaxe** ist bei Patienten mit bekannter Neigung zu Rezidiven zu erwägen. Patienten mit mehr als zwei anamnestisch bekannten Episoden haben eine sehr hohes Rezidivrisiko (> 90%). Die adäquate Dauer einer Rezidivprophylaxe ist, empirisch begründet, derzeit schwierig zu bemessen. Die verfügbaren Daten deuten aber darauf hin, dass für Patienten mit hohem Rezidivrisiko bzw. wiederholtem Auftreten schwerer depressiver Episoden eine jahre- bis lebenslange Rezidivprophylaxe sinnvoll ist.

Vorgehen

In der Regel wird in der Erhaltungstherapie die (antidepressive) Medikation unverändert weitergeführt, die in der Akuttherapie erfolgreich war.

Allerdings spielt bei langfristiger Behandlung oft das **Nebenwirkungsprofil** einer Substanz für die **Compliance** eine größere Rolle als in der Akuttherapie. Vergleichsweise harmlose Effekte wie Obstipation oder Schwitzen können in einer kurzfristigen Therapie noch toleriert werden, bei langfristiger Behandlung aber zur Non-Compliance führen. Hier besitzen die neueren Antidepressiva Vorteile gegenüber den TZA. Eine besondere Rolle können in diesem Zusammenhang sexuelle Funktionsstörungen, persistierende Sedation sowie Gewichtszunahme unter Antidepressivatherapie spielen. Sexuelle Funktionsstörungen werden vom Patienten meist erst auf Befragen angegeben. (Daher sollten sie immer erfragt werden.) Von besonderer Bedeutung ist zudem persistierende Sedation, da das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann. Ein medizinisches und kosmetisches Problem kann durch starke Gewichtszunahme entstehen. Sofern diätetische Maßnahmen nicht ausreichen, kann ein Präparatewechsel erforderlich sein.

Wurde eine Akuttherapie erfolgreich mit einem TZA durchgeführt, kann nach der Erhaltungstherapie eine Umstellung auf ein besser verträgliches Antidepressivum versucht werden, wenn der Patient eine Rezidivprophylaxe mit dem TZA nicht toleriert.

Bei Patienten mit **Dysthymie**, die auf Antidepressiva ansprachen, scheint ebenfalls eine langfristige (jahrelange) Weiterführung der Behandlung indiziert.

Bei Patienten mit **bekannter Rezidivneigung** wird auch bei weitergeführter Psychotherapie empfohlen, die Medikation längerfristig weiter zu verordnen, da in vielen

Tab. 41.1. Behandlungsabschnitte zur Therapieplanung bei unipolar depressiven Störungen

Akuttherapie	Erhaltungstherapie	Rezidivprophylaxe
Durchführung gemäß den o. g. Empfehlungen bis zum Erreichen einer Remission (zumindest einer Response)	Fortführung einer Behandlung, nachdem eine Remission erzielt wurde, zur Verhinderung eines **Rückfalls** (Wiederauftreten der depressiven Symptome derselben Episode) und zur Festigung der Remission	Fortführung einer Behandlung zur Vermeidung eines **Rezidivs** (Auftreten einer neuen Episode nach vollständigem Abklingen der letzten Episode und durchgeführter Erhaltungstherapie
	Dauer: i. d. R. 6–9, evtl. 12 Monate	**Dauer:** Über Jahre, evtl. lebenslang, mindestens 3 Jahre nach der 3. Episode
	Dosis: i. d. R. Beibehaltung der Dosis, die zur Remission führte	**Dosis:** i. d. R. Beibehaltung der Dosis, die zur Remission führte; eine Dosisreduktion erhöht das Risiko eines Rezidivs
	Indikation: Nach erfolgreicher Akuttherapie	**Indikation:** Anamnestisch **zwei** weitere Episoden oder 2. Episode in 5 Jahren – anamnestisch **eine** weitere **schwere** Episode innerhalb der letzten 3 Jahre, oder – eine weitere Episode und positive Familienanamnese einer bipolaren Störung oder rezidivierende Depression, oder – eine weitere Episode und früher Beginn der Störung
	Beendigung: Möglich, wenn keine weitere Episode anamnestisch bekannt ist – möglich, wenn eine leichte Episode mehr als 5 Jahre zurückliegt – nicht indiziert, wenn Akuttherapie nicht zur vollständigen Remission führte	**Beendigung:** In Absprache mit dem Patienten nach Abwägung des individuellen Risikos in Kenntnis der Vorgeschichte; bei bekannt schweren Verläufen lebenslange Behandlung erwägen
	Vorgehen bei Beendigung: Schrittweises Ausschleichen der AD über mehrere Wochen	**Vorgehen bei Beendigung:** Schrittweises Ausschleichen der AD über mehrere Wochen

AD Antidepressiva

Fällen eine psychotherapeutische Behandlung alleine nicht ausreichend war (Kupfer et al. 1992).

Das klinische Problem der hohen Rezidivrate nach erfolgreicher **EKT** ist bislang noch nicht befriedigend gelöst. Sofern es nicht gelingt, den Therapieerfolg durch den Einsatz von medikamentösen und psychotherapeutischen Interventionen zu erhalten, kann eine Erhaltungs-EKT als mögliche Option erwogen werden.

Eine Übersicht über die Behandlungsabschnitte zur Therapieplanung bei unipolar depressiven Störungen gibt Tab. 41.1.

41.4 Allgemeine Behandlungsrichtlinien

Prinzipiell ist zur besseren Steuerbarkeit eine **Monotherapie** mit einem Antidepressivum anzustreben. Kombinationsbehandlungen sollten mit einem klaren Rationale erfolgen bezüglich der Beeinflussung des Rezeptorprofils; sie beinhalten oft ein erhöhtes Risiko von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen.

Die Behandlung einer schweren depressiven Episode sollte möglichst früh erfolgen (mögliche Eigen- oder Fremdgefährdung!). Bei schwerer Depression mit akuter Suizidalität muss sofort ein Antidepressivum und ggf. zusätzlich ein Benzodiazepin gegeben werden. In diesem Fall ist eine stationäre Aufnahme indiziert.

Bei leichter bis mittelschwerer Symptomatik ist ein Aufschub der psychopharmakologischen Behandlung für einige Tage erwägenswert, sofern die Zeit zu diagnostischer Abklärung und Vermittlung eines Therapiekonzepts vor Beginn der Medikation genutzt wird.

Bei Non-Compliance sollte eine offene Diskussion mit dem Patienten über dessen Gründe für die Nichteinnahme mit gleichzeitiger erneuter Informationsvermittlung über die Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Gegebenenfalls ist ein Umsetzversuch auf Antidepressiva mit günstigerem Nebenwirkungsprofil indiziert.

41.4.1 Auswahl des Antidepressivums

Eine zuverlässige Vorhersage eines individuellen Behandlungserfolgs auf ein bestimmtes Antidepressivum ist auch heute noch nicht möglich. Allerdings sprechen Analysen einer Vielzahl von individuellen Behandlungsverläufen unter Antidepressiva dafür, dass eine klinische Besserung von mindestens 20% der gesamten depressiven Symptomatik innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen einen hochsensitiven **Prädiktor eines späteren Therapieerfolgs** darstellt (Szegedi et al. 2006). Dies bedeutet in der Praxis, dass eine Therapiestrategie bereits überprüft werden sollte, wenn innerhalb der ersten 14 Tage keine Abnahme des Summen-Scores von mindestens 20% beobachtet wurde (Stassen et al. 1996; Szegedi et al. 2003).

Die Auswahl des Antidepressivums erfolgt nach klinischen Gesichtspunkten, wie etwa früherem Ansprechen oder Bevorzugung des Antidepressivums durch den Patienten, sowie pharmakologischen Eigenschaften der Substanz. Die Kenntnis des pharmakologischen Wirkprofils erlaubt es, das Nebenwirkungsprofil eines Antidepressivums vorherzusagen und eventuell auch therapeutisch zu nutzen (z. B. Sedation).

41.4.2 Dosierung

Generelle Dosisempfehlungen sind wegen der Heterogenität der Substanzen nur schwer zu erstellen. Im Allgemeinen empfiehlt es sich, besonders im ambulanten Bereich, Antidepressiva **schrittweise** bis zur Zieldosis **aufzudosieren** (i. d. R. innerhalb von 3–7 Tagen). Bei SSRI und Mirtazapin ist es aber in vielen Fällen möglich, von Beginn an mit einer wirksamen Dosis zu beginnen (20 mg Paroxetin, 20 mg Fluoxetin, 100 mg Fluvoxamin, 50 mg Sertralin, 20 mg Citalopram, 10 mg Escitalopram, 30 mg Mirtazapin, 60 mg Duloxetin, 4 mg Reboxetin, 150 mg Bupropion).

Zieldosis für TZA bei der Depressionsbehandlung sollten i. d. R. 100–150 mg/d sein, mindestens jedoch 75–100 mg, falls höhere Dosen nicht toleriert werden. Niedrigere Dosen können mit einer geringeren Erfolgsquote einhergehen. Eine Ausnahme scheint Clomipramin darzustellen, hier können auch niedrigere Dosen (75 mg) erfolgreich sein und werden vom Hersteller empfohlen. Für einige TZA gibt es die Möglichkeit, die Plasmakonzentrationen der Substanz zu bestimmen und damit die Dosierung besser zu steuern. Eine Dosiserhöhung kann bei TZA erfolgreich sein, wenn niedrigere Dosen für einen Behandlungserfolg nicht ausreichend waren.

Bei **SSRI** ist ein verbesserter Therapieerfolg durch Dosiserhöhungen bei der Behandlung depressiver Störungen bisher nicht nachgewiesen. Bei einer Mehrzahl von Patienten sind Tagesdosen von 20 mg Paroxetin, 20 mg Fluoxetin, 100 mg Fluvoxamin, 50–100 mg Sertralin oder 20 mg Citalopram ausreichend. Dagegen ist bei **Venlafaxin** und **Moclobemid** damit zu rechnen, dass eine Dosiserhöhung einen Therapieerfolg zeigt, wenn niedrigere Dosen nicht erfolgreich waren.

Je nach Halbwertszeit der Substanz kann die **Dosisverteilung** auf 1–3 × täglich erfolgen. Bei Einmalgabe ist die Compliance, wenn die Substanz gut vertragen wird, oft besser. Wenn Nebenwirkungen auftreten, kann eine Verteilung der Tagesdosis ohne Dosisreduktion bereits eine Verbesserung der Verträglichkeit bewirken (z. B. bei sedierenden Antidepressiva Gabe der Hauptdosis zur Nacht; hierdurch kann sich auch ein zusätzliches Hypnotikum bei Schlafstörungen erübrigen). Die meisten SSRI können in einer Einmaldosierung morgens verordnet werden.

Bei **Panikstörungen** sollte die initiale Dosierung besonders vorsichtig erfolgen, da diese Patienten auf mögliche Nebenwirkungen oft empfindlich reagieren. Bei **Zwangsstörungen** sind in der Regel Dosen im oberen Dosierungsbereich der Substanzen erforderlich. Bei **älteren Patienten** und Patienten mit Risikofaktoren in Bezug auf die unerwünschten Wirkungen der Substanzen sind meist niedrigere Dosen notwendig.

41.4.3 Drug Monitoring

Für einige Antidepressiva (insbesondere TZA) kann die Konzentration in Plasma oder Serum (Plasmaspiegel) bestimmt werden (**therapeutisches Drug Monitoring**, TDM, Tab. 41.2). Dies ermöglicht eine individuelle Dosisanpassung für den Patienten, da gleiche Dosierungen bei oraler Gabe in unterschiedlichem Ausmaß vom Patienten resorbiert und verstoffwechselt werden. Die Streuung der resultierenden Plasmakonzentrationen ist so hoch, dass von einer gegebenen Dosis nicht zuverlässig auf die Plas-

Tab. 41.2. Therapeutisches Drug Monitoring

Indikationen für TDM	Compliance-Verbesserung Kontrolle unerwünschter Effekte Kontrolle von Interaktionen Kontrolle bei Therapieresistenz Optimierung des Therapieerfolgs
Durchführung des TDM	Im Steady State (Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung des Medikaments) Faustregel: nach 5 Tagen gleicher Dosierung bei vielen TZA Steady State erreicht Letzte Medikationsgabe abends; nach 12 h morgens Blutentnahme für TDM vor Tabletteneinnahme
Kontrolle von ausgeprägten unerwünschten Effekten	Bei TZA steigt bei Konzentrationen oberhalb von 350 ng/ml das Risiko für delirante Symptome, Krampfanfälle, Überleitungsstörungen des Herzens (AV-Blockierungen)

TDM therapeutisches Drug Monitoring

makonzentration geschlossen werden kann. Die Plasmakonzentration ist aber die entscheidendere Größe für Wirksamkeit und Nebenwirkungen (▪ Übersicht).

Mögliche Beziehungen zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung

- Es existiert eine untere Schwellenkonzentration, die für einen Therapieeffekt überschritten werden muss.
- Es existieren eine untere und eine obere Schwellenkonzentration, zwischen denen die Plasmakonzentration für einen optimalen Therapieerfolg eingestellt werden sollte (»therapeutisches Fenster«).
- Es existiert kein Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung.
- Plasmakonzentrationen sollten immer im Steady State gemessen werden.

Ein Zusammenhang zwischen antidepressiver Wirkung und Plasmakonzentration ist bei vielen Substanzen nicht eindeutig; die unerwünschten Wirkungen zeigen jedoch meist eine Abhängigkeit von der Plasmakonzentration. Am besten belegt ist ein »**therapeutisches Fenster**« für Nortriptylin; Empfehlungen für Plasmakonzentrationen können zudem für Imipramin, Desipramin und Amitriptylin gegeben werden. Für SSRI und die anderen neueren Antidepressiva wurde bisher keine Plasmakonzentrations-Wirkungs-Beziehung gefunden. Für viele TZA, darüber hinaus für viele neuere Antidepressiva, ist die Frage einer Plasmakonzentrations-Wirkungs-Beziehung nicht geklärt.

Zur Entscheidung der Frage, in welcher Indikation bei einer gegebenen Substanz ein TDM sinnvoll ist, wird auf die Übersichtsarbeit der AGNP-Expertengruppe hingewiesen (Baumann et al. 2004).

41.4.4 Wirkungseintritt

In der Regel wird unter einer Behandlung mit einem Antidepressivum eine **graduelle Besserung** im Zeitverlauf beobachtet. Voraussetzung ist eine kontinuierliche antidepressive Pharmakotherapie in einer ausreichend hohen Dosierung. Die graduelle Besserung lässt sich bei späteren Respondern in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bereits in den ersten zwei Behandlungswochen erkennen. Eine mindestens 20%ige Besserung der depressiven Symptomatik in den ersten zwei Behandlungswochen ist zumindest im ambulanten Behandlungssetting ein hochsensitiver Prädiktor einer späteren stabilen klinischen Response (Szegedi et al. 2003). Dies scheint für Antidepressiva unterschiedlicher pharmakologischer Wirkprofile zu gelten. Beobachtet man im frühen Behandlungsverlauf keine klinische Besserung, ist eine spätere Response unwahrscheinlich (Stassen et al. 1996). Beobachtet man in den ersten zwei Wochen der Behandlung keine graduelle Besserung, sollte die Therapiestrategie überdacht und gegebenenfalls geändert werden (z. B. Dosiserhöhung, Augmentation, Präparatewechsel, Wechsel der Therapiestrategie).

Eine langsame **Aufdosierung** kann den Wirkeintritt eines Antidepressivums verzögern; eine zu rasche Aufdosierung kann zu vermehrten Nebenwirkungen und zu Compliance-Problemen führen. Gut verträgliche Substanzen, bei denen ein rasches Auftitrieren möglich ist, können im Mittel zu einem schnelleren Wirkeintritt führen. Für Venlafaxin wurde ein solcher Effekt in kontrollierten Studien beschrieben; dies gilt auch für Mirtazapin im Vergleich zu SSRI oder zu Venlafaxin.

Je nach dem pharmakologischen Wirkprofil des Antidepressivums können einzelne Symptomkomplexe des depressiven Syndroms unterschiedlich schnell auf die Therapie ansprechen.

41.4.5 Klinisches Management unerwünschter Wirkungen

Aus dem Ausmaß einer Blockade verschiedener postsynaptischer Rezeptoren sind typische Nebenwirkungen abzuleiten (▪ Tab. 41.3). Auch Antidepressiva, die die o. g. Rezeptorsysteme nicht beeinflussen, können aufgrund ihrer zentralnervösen Wirkung typische Nebenwirkungen hervorrufen. Die selektive Hemmung der 5-HT- oder Noradrenalinwiederaufnahme führt zu einer Reihe charakteristischer, meist nur vorübergehender Nebenwirkungen bei Behandlungsbeginn (▪ Tab. 41.4).

▪ Tab. 41.3. Nebenwirkungen bei Blockade verschiedener postsynaptischer Rezeptoren

Rezeptortyp	Nebenwirkungen bei Rezeptorantagonismus
Muskarinische Acetylcholinrezeptoren	Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Sinustachykardie, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir
H_1-Rezeptoren	Müdigkeit; Sedation, Gewichtszunahme, Verwirrtheit
$5\text{-}HT_2$-Rezeptoren	Gewichtszunahme, Anxiolyse, Sedation
Dopaminrezeptoren	Prolaktinanstieg, Libidoverlust, EPS
α_1-adrenerge Rezeptoren	Orthostatische Hypotonie, Schwindel, Müdigkeit, reflektorische Tachykardie

H_1-Rezeptoren Histamin-1-Rezeptoren, *5-HT* Serotonin, *EPS* extrapyramidalmotorische Störungen

Tab. 41.4. Nebenwirkungen bei Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin (z. B. durch SSRI oder SNRI)

Hemmung der Wiederaufnahme	Nebenwirkungen
5-HT	Zu Behandlungsbeginn (erste 2–4 Behandlungswochen): Appetitminderung, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwitzen, Schlafstörungen, Agitiertheit, sexuelle Funktionsstörungen Öfter bei langfristiger Therapie persistierend: sexuelle Funktionsstörungen
Effekt vermittelt durch indirekte Rezeptorstimulation an den Rezeptorsubtypen	
– $5\text{-}HT_{2A}$	– Ängstlichkeit, Agitiertheit, sexuelle Funktionsstörungen
– $5\text{-}HT_{2C}$	– Appetitminderung, Reizbarkeit
– $5\text{-}HT_3$	– Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen
NA	Tremor, Tachykardie, Unruhe, Kopfschmerzen, Miktionsstörungen, Schwitzen, Mundtrockenheit

5-HT Serotonin, *NA* Noradrenalin

Nebenwirkungen treten bevorzugt **zu Beginn** einer Therapie auf. Es können einzelne oder alle der genannten Effekte auftreten. Oft kommt es im Behandlungsverlauf mit einem Antidepressivum zu einer weit gehenden oder vollständigen Rückbildung der unerwünschten Wirkungen (besonders bei vegetativen Symptomen), ohne dass die Dosierung verändert werden muss. Einige der Effekte können jedoch persistieren (z. B. orthostatische Dysregulation, Mundtrockenheit). Eine Dosisanpassung oder ein Präparatewechsel kann notwendig werden.

Bei **Tachykardien** kann eine Dosisanpassung oder die passagere Gabe eines β-Rezeptorenblockers sinnvoll sein. Bei **orthostatischer Hypotonie**, die besonders zu Behandlungsbeginn auftreten kann, ist ein Behandlungsversuch mit Etilefrin oder Dihydroergotamin sinnvoll.

Die wichtigste **kardiale Wirkung von TZA** ist die Verlangsamung der Erregungsleitung am Herzen (His-Purkinje-System). Die Wirkung scheint nicht auf den Antagonismus eines Rezeptorsystems zurückführbar. Bei vorbestehenden Überleitungsstörungen sind TZA daher i. d. R. kontraindiziert. TZA haben eine chinidinartige Wirkung. Sie kann antiarrhythmisch, aber auch proarrhythmogen in Erscheinung treten. Vorsicht ist bei Kombinationen mit Antiarrhythmika geboten. Auch unter üblichen Dosierungen von TZA können Verlängerungen von PQ- und QRS-Zeiten im EKG auftreten.

Allergische Exantheme treten besonders häufig unter TZA auf, sind aber aber auch bei allen anderen Antidepressiva möglich. Meist ist ein Präparatewechsel indiziert.

Generalisierte zerebrale Krampfanfälle oder **Myoklonien** treten unter TZA und Maprotilin gehäuft auf. Begünstigend sind zerebrale Vorschädigungen, hohe Dosen, rasches Aufdosieren oder schlagartiges Absetzen hoher Dosen.

Leukopenien/Agranulozytose kommen sehr selten unter TZA und Mianserin vor. Meist muss die Substanz abgesetzt werden. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind bei diesen Präparaten indiziert. Es ist möglich, Blutbildveränderungen durch engmaschige Kontrollen frühzeitig zu erkennen, in der Praxis muss aber zwischen dem Aufwand und dem möglichen Nutzen abgewogen werden, zumal es eine hundertprozentige Sicherheit nicht gibt. Die Empfehlungen können daher nur ein Kompromiss aus Risikoverhütung und Praxisnähe sein. Bei risikoreichen Substanzen müssen Patienten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen wie Fieber, Halsschmerzen oder Infektionen der Mundschleimhaut den Arzt aufzusuchen.

Subjektiv störender **Tremor**, sehr selten **rigorartige Tonuserhöhungen** der Muskulatur oder **dystone Bewegungsstörungen** können besonders zu Behandlungsbeginn bei Therapie mit Antidepressiva auftreten, bilden sich aber in vielen Fällen im Behandlungsverlauf spontan zurück. Bei Persistenz kann ein Präparatewechsel notwendig werden.

Während einer Therapie mit irreversiblen unselektiven **MAO-Hemmern** (Tranylcypromin) muss eine **tyraminarme Diät** eingehalten werden, um hypertensive Krisen zu vermeiden. Dies gilt nicht für Moclobemid in den vom Hersteller empfohlenen Dosierungen. Darüber hinaus tritt unter ansteigender Dosierung von Tranylcypromin öfter eine orthostatische Hypotonie auf, die sich aus dem Wirkprinzip der Substanz erklärt und besonders bei älteren Patienten beachtet werden muss.

Sexuelle Funktionsstörungen können unter vielen Antidepressiva auftreten, sind aber unter **SSRI, Venlafaxin** und **TZA** besonders häufig. Unter SSRI treten bevorzugt verzögerte Ejakulation, verminderte Libido und Orgasmusstörungen häufiger auf. Sie scheinen größtenteils auf eine Erhöhung der serotonergen Transmission an $5\text{-}HT_2$-Rezeptoren zurückzuführen zu sein. Substanzen mit zusätzlich antagonistischer Wirkung an $5\text{-}HT_2$-Rezeptoren scheinen diesen Effekt seltener zu induzieren (Mirtazapin, Bupropion). Auch andere Antidepressiva (besonders mit anticholinerger Wirkung) können sexuelle Funktionsstörungen, besonders Erektionsstörungen, hervorrufen.

Gewichtszunahme kann besonders bei längerfristiger Therapie je nach pharmakologischem Wirkprofil eines Antidepressivums auftreten und die Compliance des Patienten gefährden. Bei Antidepressiva, die $5\text{-}HT_2$- und H_1-Rezeptoren antagonisieren, tritt Gewichtszunahme

gehäuft auf. Da einer Gewichtszunahme oft eine Veränderung des Essverhaltens vorausgeht, können verhaltenstherapeutische Maßnahmen (z. B. vermeiden hochkalorischer Zwischenmahlzeiten) hilfreich sein; ggf. ist ein Wechsel zu einem Antidepressivum mit anderem Wirkprofil (z. B. Reboxetin oder Bupropion) erforderlich.

Eine klinisch relevante **Sedierung** tritt gehäuft bei Antidepressiva, die H_1-Rezeptoren antagonisieren, auf. Die Sedierung kann klinisch genutzt werden (z. B. bei Agitation oder Schlafstörungen). Sie kann aber auch störend oder gefährlich sein (bei Arbeit an Maschinen oder beim Führen von Kraftfahrzeugen). Eine Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit besteht bei Antidepressiva mit sedierender Komponente meist zu Behandlungsbeginn und bildet sich im Verlauf von 2–4 Wochen in vielen Fällen zurück. Patienten müssen über die Möglichkeit einer verminderten Reaktionsfähigkeit, z. B. beim Autofahren, aufgeklärt werden.

Nach schlagartigem Absetzen von Antidepressiva nach langfristiger Therapie mit **TZA** und **SSRI** (besonders Substanzen mit kurzer Halbwertszeit, am häufigsten unter **Paroxetin**) ist das Auftreten von **Absetzsymptomen** möglich. Dabei können Schwindel, Gangunsicherheit, Übelkeit, Erbrechen, grippeähnliche Symptome (Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen), sensible Störungen (Parästhesien, elektrisierendes Gefühl), Schlafstörungen, aber auch psychische Symptome wie Irritabilität, gedrückte Stimmung, psychomotorische Unruhe, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bis hin zur Verwirrtheit auftreten. Die Symptomatik ist zumeist leicht ausgeprägt und bildet sich spontan nach wenigen Tagen zurück. Wiederansetzen des Antidepressivums bringt meist eine umgehende Rückbildung der Symptome. Antidepressiva sollte man daher generell **ausschleichend absetzen**.

In sehr seltenen Fällen kann unter Therapie mit Antidepressiva (meist in den ersten Behandlungswochen) ein **Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion** (SIADH) ausgelöst werden. Durch vermehrte ADH-Sekretion wird Flüssigkeit vermindert ausgeschieden, was sich klinisch als konzentrierte Harnausscheidung, laborchemisch in Form einer Hyponatriämie und verminderter Serumosmolarität äußert. Klinische Symptome sind körperliche Schwäche, Lethargie, Gewichtszunahme, Kopfschmerz bis hin zu Verwirrtheit, Krampfanfälle und Koma. Im Verdachtsfall sollte das Antidepressivum abgesetzt werden, nach klinischer Besserung des SIADH sollte ein Kausalzusammenhang zum Antidepressivum geprüft werden. Immer sollte sich eine engmaschige Kontrolle der Elektrolyte anschließen.

Eine Induktion (hypo)manischer Episoden sowie eines häufigen Phasenwechsels durch Antidepressiva wird bei Depressionen im Rahmen bipolarer affektiver Störungen diskutiert. SSRI und Mirtazapin, besonders aber Bupropion, scheinen diesbezüglich risikoärmer als **TZA** zu sein, unter **Venlafaxin** gibt es zunehmend Berichte über einen Switch in (hypo)manische Zustände.

Während der ersten Behandlungswochen kann unter Antidepressiva besonders bei gehemmt-depressiven Patienten der Antrieb gesteigert sein, ohne dass die Stimmung bereits aufgehellt ist. Dies birgt ein Risiko erhöhter **Suizidalität** in sich. Ein Antidepressivum mit sedierenden Eigenschaften kann bei suizidalen Patienten als Monotherapie Vorteile bieten. Beim geringsten Zweifel sollte begleitend passager ein **Benzodiazepin-Anxiolytikum** verordnet werden. Entgegen früheren Befürchtungen gibt es keine empirischen Daten, die einen suizidfördernden Effekt von SSRI generell bei Erwachsenen belegen (Khan et al. 2003). Allerdings ist ein solcher Effekt bei Kindern und Jugendlichen sowie bei jungen Erwachsenen (bis ca. 25 Jahre) in jüngster Zeit diskutiert worden und sollte Anlass zu besonderer Sorgfalt geben. Für **Lithium** wird ein suizidprotektiver Effekt bei langfristiger Therapie berichtet (Schou 2000). Suizidversuche mit Überdosierungen von Antidepressiva sind bei neueren Substanzen (SSRI, Venlafaxin, Mirtazapin) seltener mit vital bedrohlichen Komplikationen belastet als bei TZA.

Intoxikationen mit TZA (durch relative Überdosierung oder in suizidaler Absicht) können zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen. Diagnostisch hilfreich ist eine Plasmakonzentrationsbestimmung des TZA. Bei Anzeichen einer Intoxikation sollten immer eine stationäre Überwachung und eventuell intensivmedizinische Maßnahmen erfolgen.

41.4.6 Routine- und Sicherheitsuntersuchungen

Routineuntersuchungen werden zur Therapieüberwachung mit allen Antidepressiva empfohlen, da es in seltenen Fällen zu Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie, besonders bei TZA, zu Blutbild- und EKG-Veränderungen kommen kann. SSRI und neuere Antidepressiva wie Mirtazapin, Reboxetin, Duloxetin oder Venlafaxin sind bezüglich der Routineuntersuchungen weniger kritisch als TZA. Kontrollen empfehlen sich dennoch, da die Substanzen erst seit relativ kurzer Zeit verfügbar sind.

Eine Übersicht der empfohlenen Kontrollen gibt Tab. 41.5. Häufigere Kontrollen sind nötig, wenn ein untersuchter Parameter pathologisch ausfällt oder klinische Symptome auftreten, die einer Abklärung bedürfen. Blutdruck und Puls sollten regelmäßig überprüft werden. Bei anticholinerg wirkenden Antidepressiva (Mundtrockenheit) können nach langfristiger Anwendung gehäuft Zahnkaries und Mundschleimhautveränderungen auftreten. Zahnärztliche Kontrollen können indiziert sein.

Tab. 41.5. Empfehlungen für Routineuntersuchungen unter Antidepressiva

		Monate							
	Vorher	1	2	3	4	5	6	Viertel-jährlich	Jähr-lich
TZA									
Blutbild	**X**	**XX**	**XX**	**XX**	**X**	**X**	**X**	**X**	
Kreatinin	X			X			X		X
Transaminasen	X	X	X	X			X	X	
EKG	**X**	**X**					**X**[b]		**X**[b]
EEG	**X**	**X**							
RR, Puls	X	X	X	X			X	X	
Andere Antidepressiva									
Blutbild[a]	X	X					X		X
Kreatinin	X	X					X		X
Transaminasen	X	X					X		X
EKG[c]	X	X							
RR, Puls	X			X			X	X	

[a] Für Mianserin empfehlen die Hersteller in den ersten Behandlungsmonaten wöchentliche Blutbildkontrollen
[b] Kontrolle bei allen Patienten über 60 Jahren
[c] Bei Patienten mit einem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
X Anzahl der Kontrollen; der empfohlene Umfang der notwendigen Routinekontrollen ist bisher nicht im Einzelnen empirisch abgesichert

41.5 Unipolar depressive Störungen bei speziellen Patientengruppen

41.5.1 Depressive Störungen mit psychiatrischer Komorbidität

Bei Patienten mit depressiven Störungen finden sich sehr häufig **Angstsymptome**, die in vielen Fällen auch die diagnostischen Kriterien einer Angststörung erfüllen. Da eine Vielzahl von Antidepressiva auch bei der Behandlung verschiedener Angststörungen wirksam ist, ist bei einer »komorbiden« Angststörung ein Präparat zu bevorzugen, das sich in beiden Indikationen als wirksam erwiesen hat. Präparate der ersten Wahl sind hier die **SSRI sowie Venlafaxin** wegen erwiesener Wirksamkeit und guter Verträglichkeit, in zweiter Linie TZA und MAO-Inhibitoren. Bei diesen Patienten sollten die Anfangsdosen niedrig gewählt werden und die notwendigen Dosiserhöhungen schrittweise und protrahierter erfolgen, da die Patienten häufiger sensitiv im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen reagieren.

Bei gleichzeitigem Vorliegen von **Zwangssyndromen** sind **SSRI** die Option der ersten Wahl. Hierbei ist zu beachten, dass Zwangsstörungen und Zwangssymptome für die erfolgreiche Behandlung oft höhere Dosen erfordern.

Bei Vorliegen **eines Substanzmissbrauchs oder einer Abhängigkeit** sind zunächst die Beendigung des Substanzkonsums sowie gegebenenfalls eine Entgiftung indiziert. Wenn depressive Syndrome nach 2–3 Wochen nach einer Entgiftung persistieren, ist eine antidepressive Behandlung sinnvoll. In dieser Indikation werden **SSRI** empfohlen.

Der Nutzen einer antidepressiven Medikation bei depressiven Syndromen im Rahmen **schizophrener** Störungen ist bislang unklar (Whitehead et al. 2003). Neben positiven Ergebnissen werden auch in verschiedenen Studien z. B. zu TZA und Sertralin keine therapeutischen Vorteile ermittelt (Kramer et al. 1989; Addington et al. 2002).

Für die Behandlung depressiver Syndrome bei **Demenz** ist die empirische Datenlage derzeit noch ungenügend, um generell die Antidepressivabehandlung zu empfehlen (Bains et al. 2002).

41.5.2 Depression bei geriatrischen Patienten

Sie ist oft mit körperlichen Erkrankungen assoziiert, kann den Beginn einer Demenz anzeigen oder als »depressive Pseudodemenz« durch kognitiv-mnestische Defizite im-

ponieren. 10% der über 60-Jährigen leiden unter einer behandlungsbedürftigen depressiven Störung. Nur die wenigsten der depressiven geriatrischen Patienten werden jedoch antidepressiv behandelt, viele von ihnen nur mit TZA in zu niedriger Dosierung (Wilson et al. 2001). Generell ist zu sagen, dass **SSRI** bei geriatrischen Patienten sicherer und besser verträglich sind als TZA, einige SSRI können aber problematisch sein wegen ihrer Potenz, pharmakokinetische Interaktionen zu induzieren. Es gibt keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit niedrig dosierter TZA, wie sie häufig bei depressiven geriatrischen Patienten eingesetzt werden. Auch die neueren Antidepressiva **Venlafaxin** sowie **Mirtazapin** zeigen eine gute Verträglichkeit bei geriatrischen Patienten.

Die Behandlung mit **TZA** ist aufgrund möglicher arrhythmogener Wirkungen im Alter besonders **risikoreich**. Vor Behandlungsbeginn empfiehlt sich daher dringend die Ableitung eines EKG. Aufgrund geringerer anticholinerger Wirkungen sind unter den TZA die sekundären Amine (Desipramin, Nortriptylin) zu bevorzugen. Erfolgt die Behandlung mit einem TZA, so sollte darauf geachtet werden, zur Minderung potenzieller Nebenwirkungen niedrige Anfangsdosen einzusetzen sowie nur langsame Dosissteigerungen vorzunehmen. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen sollte eine Bestimmung der Plasmakonzentrationen vorgenommen werden.

Im Allgemeinen ist bei geriatrischen Patienten immer die Gefahr anticholinerger zentralnervöser Nebenwirkungen (Delir, Verwirrtheits- und Desorientiertheitszustände) zu bedenken, welche insbesondere bei älteren Patienten auch bei den üblichen Dosierungen besteht. Bei irreversiblen MAO-Hemmern besteht eine erhöhte Gefahr orthostatischer Hypotonie (Sturzgefahr mit dem Risiko von Schenkelhalsfrakturen).

41.5.3 Depression bei somatischen Erkrankungen

Depressive Störungen bei körperlichen Erkrankungen

Depressive Störungen stellen einen behandlungsbedürftigen und prognostisch relevanten Komplikationsfaktor bei körperlichen Erkrankungen dar. Eine Vielzahl von Studienergebnissen weist gleichsinnig darauf hin, dass eine begleitende Depression die Prognose der körperlichen Erkrankung verschlechtert, mit schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert ist und einen Risikofaktor der Non-Compliance bezüglich der Behandlung der Grunderkrankung darstellt (DiMatteo et al. 2000).

Es gilt mittlerweile als gesichert, dass die Behandlung depressiver Syndrome bei somatischen Erkrankungen einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Plazebobehandlung oder fehlender Behandlung darstellt (Gill u. Hatcher 2000).

Depression und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Wechselbeziehung zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen wird zunehmend besser verstanden. Depressive Störungen stellen einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Nach Myokardinfarkten erhöhen depressive Syndrome das Risiko komplizierender Arrhythmien, eines plötzlichen Herztods sowie eines Reinfarkts signifikant (Ziegelstein 2001). Zudem ist die Mortalität einer koronaren Herzerkrankung (Carney et al. 2002) und nach koronaren Bypass-Operationen bei Depressiven erhöht (Connerney et al. 2001).

Bei der Behandlung von depressiven Syndromen bei kardial Vorerkrankten ist der Einsatz von TZA wegen derer arrhythmogener Potenz problematisch. Der Einsatz von SSRI ist hier wesentlich günstiger. Die Behandlung mit dem SSRI **Sertralin** erbrachte eine verbesserte Prognose nach Myokardinfarkten (McFarlane et al. 2001). Sie erwies sich als gut verträglich und wirksam (Glassman et al. 2002). Allerdings konnten diese positiven Befunde nicht mehr repliziert werden.

Als sicher und gut wirksam bei der Behandlung depressiver Syndrome nach zerebralen Ischämien (*post-stroke depression*) haben sich SSRI wie **Citalopram**, **Sertralin** (beide wegen geringer Interaktionsgefahr) sowie **Reboxetin** erwiesen (Rampello et al. 2003; Turner-Stokes u. Hassan 2002). Positive Berichte liegen aber auch für eine Reihe weiterer Antidepressiva vor.

Literatur

Addington D, Addington J, Patten S et al (2002) Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 22: 20–25

Alpert JE, Papakostas G, Mischoulon D et al (2004) *S*-Adenosyl-L-methionine (SAMe) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. J Clin Psychopharmacol 24: 661–664

Altshuler LL, Bauer M, Frye MA et al (2001) Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. Am J Psychiatry 158: 1617-1622

Amsterdam JD, Berwish NJ (1989) High dose tranylcypromine therapy for refractory depression. Pharmacopsychiatry 22: 21–25

Anderson IM (2001) Meta-analytical studies on new antidepressants. Br Med Bull 57: 161–178

Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH (2001) Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. J Clin Psychiatry 62: 448–452

Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD (1996) Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 53: 842–848

Avery DH, Eder DN, Bolte MA et al (2001) Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: a controlled study. Biol Psychiatry 50: 205–216

Bains J, Birks JS, Dening TR (2002) The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. Cochrane Database Syst Rev: CD003944

Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ (2002) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. World J Biol Psychiatry 3: 5–43

Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 37: 243–265

Benkert O, Hippius H (2007) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Benkert O, Wetzel H, Szegedi A (1993) Serotonin dysfunction syndromes: a functional common denominator for classification of depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 8(Suppl 1): 3–14

Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA et al (1999) Effects of exercise training on older patients with major depression. Arch Intern Med 159: 2349–2356

Bostwick JM, Pankratz VS (2000) Affective disorders and suicide risk: a reexamination. Am J Psychiatry 157: 1925–1932

Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleurot O (1999) Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. Neuropsychobiology 39: 25–32

Bschor T, Lewitzka U, Sasse J, Adli M, Koberle U, Bauer M (2003) Lithium augmentation in treatment-resistant depression: clinical evidence, serotonergic and endocrine mechanisms. Pharmacopsychiatry 36(Suppl 3): S230–S234

Bunney WE Jr, Davis JM (1965) Norepinephrine in depressive reactions. A review. Arch Gen Psychiatry 13: 483–494

Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS (2002) Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. J Psychosom Res 53: 897–902

Casacalenda N, Perry JC, Looper K (2002) Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. Am J Psychiatry 159: 1354–1360

Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, Bagiella E, Sloan RP (2001) Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. Lancet 358: 1766–1771

Coppen A (1969) Defects in monoamine metabolism and their possible importance in the pathogenesis of depressive syndromes. Psychiatr Neurol Neurochir 72: 173–180

DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD (1999) Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. Am J Psychiatry 156: 1007–1013

DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW (2000) Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 160: 2101–2107

Dimeo F, Bauer M, Varahram I, Proest G, Halter U (2001) Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. Br J Sports Med 35: 114–117

Duman RS, Nakagawa S, Malberg J (2001) Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. Neuropsychopharmacology 25: 836–844

ECT Review Group (2003) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet 361: 799–808

Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al (1989) National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. Arch Gen Psychiatry 46: 971–982; discussion 983

Furukawa TA, Streiner DL, Young LT (2001) Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. Cochrane Database Syst Rev: CD001026

Geddes JR, Carney SM, Davies C et al (2003) Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 361: 653–661

Giedke H, Schwarzler F (2002) Therapeutic use of sleep deprivation in depression. Sleep Med Rev 6: 361–377

Gill D, Hatcher S (2000) Antidepressants for depression in medical illness. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4): CD001312. Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2): CD001312

Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al (2002) Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 288: 701–709

Goodwin GM (1994) Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. Br J Psychiatry 164: 149–152

Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S et al (1997) The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. JAMA 277: 333–340

Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD et al (1992) Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. Arch Gen Psychiatry 49: 774–781

Inoue T, Tsuchiya K, Miura J et al (1996) Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. Biol Psychiatry 40: 151–153

Jahn H, Schick M, Kiefer F, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K (2004) Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 61: 1235–1244

Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al (1998) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 55: 694–700

Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ et al (2000a) Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry 57: 375–380

Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ et al (2000b) Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? Am J Psychiatry 157: 1501–1504

Katz MM, Tekell JL, Bowden CL et al (2004) Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. Neuropsychopharmacology 29: 566–579

Keller MB, McCullough JP, Klein DN et al (2000) A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. N Engl J Med 342: 1462–1470

Kellner CH, Knapp RG, Petrides G et al (2006) Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). Arch Gen Psychiatry 63(12): 1337-1344

Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA (2001) Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. Int J Neuropsychopharmacol 4: 113–118

Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA (2003) Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. Am J Psychiatry 160: 790–792

Kocsis JH, Rush AJ, Markowitz JC et al (2003) Continuation treatment of chronic depression: a comparison of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination. Psychopharmacol Bull 37: 73–87

Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C et al (1989) Antidepressants in »depressed« schizophrenic inpatients. A controlled trial. Arch Gen Psychiatry 46: 922–928

Kramer MS, Cutler N, Feighner J et al (1998) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. Science 281: 1640–1645
Kuhn R (1958) The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). Am J Psychiatry 115: 459–464
Kupfer DJ, Frank E, Perel JM et al (1992) Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 49: 769–773
Lam RW, Gorman CP, Michalon M et al (1995) Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 152: 1765–1770
Lawlor DA, Hopker SW (2001) The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. Br Med J 322: 763–767
Leichsenring F (2001) Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in depression: a meta-analytic approach. Clin Psychol Rev 21: 401–419
Leppamaki SJ, Partonen TT, Hurme J, Haukka JK, Lonnqvist JK (2002) Randomized trial of the efficacy of bright-light exposure and aerobic exercise on depressive symptoms and serum lipids. J Clin Psychiatry 63: 316–321
Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL et al (1998) Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. Arch Gen Psychiatry 55: 890–896
Liebowitz MR, Quitkin FM, Stewart JW et al (1988) Antidepressant specificity in atypical depression. Arch Gen Psychiatry 45: 129–137
Lima M, Hotopf M (2003) A comparison of active drugs for the treatment of dysthymia. Cochrane Database Syst Rev: CD004047
Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME (1999) Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. Neuropsychopharmacology 20: 226–247
Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HF, Puryear LJ (2003) A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. Am J Psychiatry 160: 996–998
Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J (2003) Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 182: 480–491
Matthews JD, Bottonari KA, Polania LM et al (2002) An open study of olanzapine and fluoxetine for psychotic major depressive disorder: interim analyses. J Clin Psychiatry 63: 1164–1170
McFarlane A, Kamath MV, Fallen EL, Malcolm V, Cherian F, Norman G (2001) Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. Am Heart J 142: 617–623
McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, Petkova E, Quitkin FM, Klein DF (2000) A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. Am J Psychiatry 157: 344–350
McLeod MN, Gaynes BN, Golden RN (1999) Chromium potentiation of antidepressant pharmacotherapy for dysthymic disorder in 5 patients. J Clin Psychiatry 60: 237–240
Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A (2000) Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. J Clin Psychiatry 61: 378–381
Mueller TI, Leon AC, Keller MB et al (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. Am J Psychiatry 156: 1000–1006
Murray CJ, Lopez AD (1997a) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 349: 1498–1504
Murray CJ, Lopez AD (1997b) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 349: 1436–1442
Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr, Price LH (2004) Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. Biol Psychiatry 55: 296–300
Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME et al (2003) Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. Proc Natl Acad Sci USA 100: 14293–14296
Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF (1998) Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. J Clin Psychiatry 59(Suppl 5): 60–63; discussion 64
Ostroff RB, Nelson JC (1999) Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. J Clin Psychiatry 60: 256–259
Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M (2007) Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 68(6): 826-831
Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A (1995) Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. Psychol Med 25: 1171–1180
Paykel ES, Scott J, Teasdale JD et al (1999) Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. Arch Gen Psychiatry 56: 829–835
Perry PJ, Yates WR, Williams RD et al (2002) Testosterone therapy in late-life major depression in males. J Clin Psychiatry 63: 1096–1101
Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G et al (2003) Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. Psychopharmacology (Berl) 173(1–2): 73–78
Rapaport MH, Judd LL (1998) Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment. J Affect Disord 48: 227–232
Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM et al (1999) Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. JAMA 281: 39–45
Riemann D, Konig A, Hohagen F et al (1999) How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: a comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249: 231–237
Rocha FL, Hara C (2003) Lamotrigine augmentation in unipolar depression. Int Clin Psychopharmacol 18: 97–99
Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH et al (2001) Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. JAMA 285: 1299–1307
Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry 122: 509–522
Schou M (2000) Suicidal behavior and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews. Suicide Life Threat Behav 30: 289–293
Severus WE, Littman AB, Stoll AL (2001) Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. Harv Rev Psychiatry 9: 280–293
Smeraldi E (1998) Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study. J Affect Disord 48: 47–56
Soares CN, Joffe H, Cohen LS, Almeida OP (2002) Efficacy of 17beta-estradiol on depression: is estrogen deficiency really necessary? J Clin Psychiatry 63: 451; author reply 451–452

Sokolski KN, Conney JC, Brown BJ, DeMet EM (2004) Once-daily high-dose pindolol for SSRI-refractory depression. Psychiatry Res 125: 81–86
Solomon DA, Keller MB, Leon AC et al (2000) Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry 157: 229–233
Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR et al (2000) Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. Ann Clin Psychiatry 12: 137–140
Stahl SM (1998) Augmentation of antidepressants by estrogen. Psychopharmacol Bull 34: 319–321
Stassen HH, Delini-Stula A, Angst J (1993) Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. Eur Neuropsychopharmacol 3: 127–135
Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A (1996) Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses. Pharmacopsychiatry 29: 87–96
Stassen HH, Angst J, Hell D et al (2007) A resilience mechanism underlying antidepressant drug response? J Clin Psychiatry, in press
Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Philipp M, Benkert O (1997) Response to treatment in minor and major depression: results of a double-blind comparative study with paroxetine and maprotiline. J Affect Disord 45: 167–178
Szegedi A, Muller MJ, Anghelescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O (2003) Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. J Clin Psychiatry 64: 413–420
Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg A (2006) Early improvement as a predictor outcome with antidepressants: why the first 2 weeks really matter. Neuropsychopharmacology 31(Suppl 1): S57
Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, Geddes JR (2004) Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychopharmacol 18: 251–256
Terman M, Terman JS, Ross DC (1998) A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. Arch Gen Psychiatry 55: 875–882
Thase ME (2003) Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. J Clin Psychiatry 64(Suppl 2): 3–7
Thase ME, Greenhouse JB, Frank E et al (1997) Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. Arch Gen Psychiatry 54: 1009–1015
Thase ME, Rush AJ, Howland RH et al (2002a) Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. Arch Gen Psychiatry 59: 233–239
Thase ME, Sloan DM, Kornstein SG (2002b) Remission as the critical outcome of depression treatment. Psychopharmacol Bull 36: 12–25
Turner-Stokes L, Hassan N (2002) Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 2: Treatment alternatives. Clin Rehabil 16: 248–260
Uhr M, Grauer MT, Holsboer F (2003) Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with abcb1ab (mdr1ab) P-glycoprotein gene disruption. Biol Psychiatry 54: 840–846
Vothknecht S, Kho KH, van Schaick HW, Zwinderman AH, Middelkoop H, Blansjaar BA (2003) Effects of maintenance electroconvulsive therapy on cognitive functions. J Ect 19: 151–157
Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L (2004) Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. Can J Psychiatry 49: 124–138
Weissman MM, Bland RC, Canino GJ et al (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA 276: 293–299
Weizman R, Weizman A (2001) Use of atypical antipsychotics in mood disorders. Curr Opin Investig Drugs 2: 940–945
Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G (2003) Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. Psychol Med 33: 589–599
WHO (2001) The World Health Report 2001: mental health – new understanding, new hope. World Health Organisation, Geneva
Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A (2001) Antidepressant versus placebo for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev: CD000561
Wittchen HU, Hofler M, Meister W (2001) Prevalence and recognition of depressive syndromes in German primary care settings: poorly recognized and treated? Int Clin Psychopharmacol 16: 121–135
Wolkowitz OM, Reus VI (1999) Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. Psychosom Med 61: 698–711
Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A et al (1999) Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. Am J Psychiatry 156: 646–649
Ziegelstein RC (2001) Depression in patients recovering from a myocardial infarction. JAMA 286: 1621–1627

Bipolare Störungen

Heinz Grunze und Anna Forsthoff

41.6 Überblick

> **Box**
>
> Bipolare Störungen werden leider noch unverändert unterdiagnostiziert und entsprechend oft keiner adäquaten Behandlung zugeführt; schätzungsweise erhalten in Deutschland selbst von den klassischen Bipolar-I-Patienten weniger als 10% eine fachgerechte Behandlung.

Ätiopathogenetische Konzepte bipolarer Störungen hängen entscheidend von der Enge oder Weite der Krankheitsdefinition ab.

Klassische, so genannte Bipolar-I-Störungen weisen weltweit eine relativ gleichförmige Verteilung mit 0,3–1,5% **Lebenszeitprävalenz** auf (Weissman et al. 1996). Vergleicht man dies mit der großen Streubreite der Lebenszeitprävalenz unipolarer depressiver Störungen in der gleichen Untersuchung von 1,5–19%, so scheint hier ein relativ homogenes Patientenkollektiv mit (mutmaßlich) relativ ähnlicher Ätiopathogenese vorzuliegen. In der Tat kristallisieren sich bei gut charakterisierten Bipolar-I-Störungen verschiedene genetische Hotspots heraus, die im Rahmen eines multifaktoriellen Krankheitsgeschehens entscheidend mit dazu beitragen können (Berrettini 2000).

Von klinischer, und damit letztendlich auch psychopharmakotherapeutischer Relevanz ist bei bipolaren Störungen jedoch ein wesentlich größeres Kollektiv an Patienten, was mit dem **bipolaren Spektrumsbegriff** umschrieben wird. Dieses Spektrum umfasst nach DSM IV (*American Psychiatric Association* 1996) neben den Bipolar-I-Störungen die Bipolar-II-Störungen (rezidivierende Depressionen mit Hypomanien), die zyklothyme Störung (über mindestens zwei Jahre andauernde Stimmungsinstabilität mit Hypomanen und depressiven Phasen, wobei letztere aber nie lange und/oder schwer genug sind, um die Kriterien einer *major depression* zu erfüllen) sowie weitere Formen (Bipolar NOS; NOS: anderweitig nicht spezifiziert) mit eher seltenem Auftreten wie z. B. rezidivierende Hypomanien. Zwar ließen sich auch z. B. bei Bipolar-II-Störungen aufgrund des Krankheitsverlaufs homogene Patientengruppen bilden, die Erforschung ätiopathogenetischer Gemeinsamkeiten hinkt jedoch weit hinterher.

Je nachdem, wie eng oder weit dieses bipolare Spektrum definiert wird, ergeben sich Lebenszeitprävalenzen zwischen 3% und 12%. Die höchsten Zahlen wurden dabei in der Züricher Kohortenstudie von Jules Angst (Angst u. Gamma 2002) ermittelt und beziehen sich auf eine Stichprobenerhebung in der Bevölkerung. Es ist aber klar, dass sicher nicht 12% der Allgemeinbevölkerung bipolar im Sinne von klinischer Behandlungsbedürftigkeit erkrankt sein können; diese Zahl umfasst auch eine nicht unerhebliche Bevölkerungsgruppe mit milderen oder nur selten rezidivierenden Verlaufsformen.

Ähnlich wie unipolar depressive Störungen stellen bipolare Störungen eine erhebliche Belastung des Patienten, der Angehörigen und letztendlich auch des Gesundheitswesens dar. Nach einer Schätzung des amerikanischen *Department for Health and Welfare Services* verliert eine Frau, die mit 25 Jahren an einer bipolaren Störung erkrankt, neun Jahre ihrer normalen Lebenserwartung, zwölf Jahre beschwerdefreien Lebens und 14 Jahre normaler gesellschaftlicher, beruflicher und familiärer Aktivität (DHEW 1979).

Vor allem sind bipolare Erkrankungen eine in hohem Maße **lebensbedrohliche Störung**; geschätzte 16% der Patienten versterben am Suizid, womit die Erkrankung trauriger »Spitzenreiter« vor unipolaren Depressionen, Suchterkrankungen und Schizophrenien ist (Baldessarini u. Tondo 2003).

Leider ist auch das Konzept, das bipolare Störungen im Unterschied z. B. zu Schizophrenien dadurch charakterisiert, dass sich Krankheitsepisoden mit vollständiger Remission abwechseln, nicht mehr haltbar. Weniger als 30% der Patienten erreichen nach einer Episode eine vollständige Remission innerhalb eines Jahres (Keck et al. 1998). Dabei neigen v. a. die depressiven Episoden zu längerer Dauer und Therapieresistenz; selbst typische Bipolar-I-Patienten sind im Jahr durchschnittlich dreimal so viele Tage depressiv wie manisch (Judd et al. 2002). Bei Bipolar-II-Patienten kann das Verhältnis depressiver zu hypomaner Tage sogar 37:1 betragen (Judd et al. 2003).

> **Box**
>
> Der bipolare Patient ist eigentlich ein depressiv Erkrankter, der auch einmal eine Manie haben kann, und nicht umgekehrt.

Häufige Krankheitsphasen und insbesondere persistierende depressive Restsymptomatik führen letztendlich auch dazu, dass bipolare Patienten in Deutschland im Schnitt mit etwa 46 Jahren berentet werden (Pfäfflin u. May 2002), also z. B. durchschnittlich sechs Jahre vor Patienten mit rezidivierenden Depressionen. Der damit verbundene Produktivitätsausfall ist nicht unerheblich. Nach einer neueren Schätzung betrugen die mit bipolaren Störungen verbundenen **Krankheitskosten** im Jahr 2002 in Deutschland 6,5 Mrd. €, wobei über 90% auf die indirekten Kosten, etwa durch Arbeitsunfähigkeit bzw. Früh-

berentung, entfallen (Runge u. Grunze 2004). Diese Zahl ist eher konservativ geschätzt und geht von einer Lebenszeitprävalenz von nur 0,8% aus, d. h. erfasst wahrscheinlich noch nicht einmal die Gesamtheit aller Bipolar-I-Patienten. Dennoch unterstreicht sie eine Schätzung der WHO (*The World Health Organisation* 2002), der zufolge bipolare Störungen zu den zehn weltweit häufigsten Erkrankungen gehören, die im jungen Erwachsenenalter zu andauernder Behinderung führen.

Diese Konzeptionalisierung hat jedoch leider bisher bei der Entwicklung neuer psychopharmakologischer Therapieansätze viel zu wenig Berücksichtigung gefunden. Unverändert stellen bei medikamentösen Neuentwicklungen Studien zur akuten Manie – da auch kommerzielle »Eintrittspforte« in den Bereich bipolarer Erkrankungen – die deutliche Mehrzahl im Vergleich zu Studien zur bipolaren Depression und Phasenprophylaxe.

41.7 Gesamtbehandlungsplan

Wie bei der Akuttherapie unipolarer Depressionen gilt selbstverständlich auch bei bipolaren Störungen, dass nicht allein die Besserung (»Response«), sondern die **Remission** das Ziel darstellt. Dennoch ist beim Abwägen verschiedener Behandlungsmodalitäten, insbesondere bei der Manie, ein wichtiges Kriterium, in welchem Zeitraum mit einer Besserung zu rechnen ist. So ist z. B. beim Vergleich der zumeist nach drei Wochen gewählten primären Endpunkte klinischer Studien Lithium eine wirksame antimanische Substanz. Aufgrund der langsamen Eintitrierung und des dadurch bedingten langsameren Wirkeintritts von Lithium wird man aber in der Regel ohne adjuvante sedierende und oft auch antipsychotische Therapie nicht auskommen.

In der Maniebehandlung muss im Regelfall eine **Kombinationsbehandlung** gewählt werden, die verschiedene Symptome der Manie berücksichtigt. Zusätzlich ist, wenn immer möglich, eine Unterbrechung einer phasenprophylaktischen Therapie zu vermeiden, um nicht den Gesamtverlauf der Erkrankung zusätzlich zu destabilisieren. Analoge Überlegungen gelten auch für bipolare Depressionen. Hier sind im Regelfall Kombinationstherapien, bestehend aus einem Stimmungsstabilisierer (*mood stabilizer*) und einem Antidepressivum, als Therapie der ersten Wahl anzutreffen. Dabei kommen dem Stimmungsstabilisierer in diesen Kombinationen vielfältige Aufgaben zu:

- eigenständige oder zumindest augmentative Wirksamkeit zum Antidepressivum in der Behandlung des depressiven Syndroms,
- Minimierung des Risikos des so genannten Switch, d. h. des unmittelbaren Umschlagens der Affektlage in die Hypomanie oder Manie, sowie
- Fortführung einer langfristigen Therapie, da ein diskontinuitätsbedingter Wirksamkeitsverlust zumindest nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Box

Wie bei der Behandlung rezidivierender Depressionen gilt auch bei bipolaren Störungen, dass die erfolgreiche Akuttherapie über die Phase der akuten Symptomatik deutlich hinausgeführt werden soll.

Über die Dauer der **Erhaltungstherapie** (mit Ausnahme der als Prophylaxe am besten lebenslang gegebenen Stimmungsstabilisierer) herrscht zu spezifischen Medikamenten jedoch keine einheitliche Meinung. Generell akzeptiert wird, dass Medikamente mit möglichen langfristigen Spätfolgen, wie z. B. konventionelle Antipsychotika mit der Gefahr tardiver Dyskinesien, eher zeitig wieder abgesetzt bzw. durch besser verträgliche Alternativen, etwa atypische Antipsychotika, ersetzt werden sollten. Gleiches gilt für Medikamente mit Abhängigkeitspotenzial, wie z. B. Benzodiazepine. An der Frage der langfristigen Therapie mit Antidepressiva scheiden sich jedoch die Geister; hier gilt es, ein antidepressivainduziertes Switch-Risiko gegen das Rückfallrisiko bei frühzeitiger Therapiebeendigung abzuwägen (▶ 41.7.2).

Es muss weiterhin festgestellt werden, dass die in den Abschnitten zu den einzelnen Affektauslenkungen zitierten kontrollierten Wirksamkeitsnachweise nicht 1:1 als klinische Behandlungsempfehlung umsetzbar sind. Weder das Konzept der Monotherapie noch die in diesen kontrollierten Studien untersuchten Patientenkollektive spiegeln die klinische Realität zufriedenstellend wider.

So werden in kontrollierten Zulassungsstudien zur Maniebehandlung meist nur weniger als 20% der Patienten, die ursprünglich gescreent wurden, auch tatsächlich randomisiert (Licht et al. 1997). Diese Selektion erklärt sich durch

- die häufigen Komorbiditäten bipolar Erkrankter, die Ausschusskriterien für Studien darstellen,
- zu ausgeprägte Schwere der Manie, die einen *informed consent* nicht zulässt, sowie
- ethisch-medizinische Bedenken, eine in der Vorgeschichte erfolgreiche Phasenprophylaxe zum Zweck der Studie auszusetzen.

Analog zur unipolaren Depression gilt natürlich auch für die bipolare Störung, dass die medikamentöse Behandlung nur ein – wenn auch zentrales – Standbein eines umfassenden Behandlungskonzepts ist. Begleitende psychotherapeutische/psychoedukative Maßnahmen sowie eine auf die Bedürfnisse des Patienten und der Familie abgestimmte soziotherapeutische Begleitung (s. Geislinger u. Grunze 2002) sind für einen langfristigen Behandlungserfolg unumgänglich.

41.7.1 Manische Episode

Manische Episoden sind durch typische **Symptome** der Affektveränderung, des Antriebs sowie durch Vitalstörungen und Denkstörungen charakterisiert. Oft wird die akute Manie zusätzlich durch das Auftreten schizophrenieähnlicher, psychotischer Symptome kompliziert. Kernsymptome nach ICD-10 sind situationsinadäquate, gehobene Stimmung, stark vermehrter Antrieb mit Überaktivität, Rededrang, vermindertem Schlafbedürfnis, vermehrter Ablenkbarkeit und überhöhte Selbsteinschätzung mit leichtsinnigem, rücksichtslosem, oft auch unpassendem und persönlichkeitsfremdem Verhalten. Diese Symptomatik hat unmittelbare Konsequenzen: Zunächst gilt es, die potenzielle Eigen- oder Fremdgefährdung abzuschätzen und daraus ggf. Konsequenzen – bis hin zu einer Unterbringung des Patienten gegen seinen Willen – zu ziehen. Die Behandlung einer ausgeprägten Manie wird zur Abwendung der Eigen- und Fremdgefährdung im Regelfall nur unter stationären Bedingungen durchführbar sein. Neben dem geschützten Rahmen bedingt dies eine, für die Behandlung förderliche, relative Reizabschirmung des Patienten.

Die **schwere akute Manie** stellt einen Notfall dar, weswegen ein wichtiges Kriterium für die Auswahl der initialen Medikation eine zuverlässige Applikationsform und rasch einsetzende Wirkung des Medikaments ist. Bei nicht wenigen Patienten bedeutet dies, dass bei mangelnder Behandlungsbereitschaft zunächst eine i.m.-Applikation erfolgen muss, um als erstes eine Sedierung des Patienten zu erreichen. Zur Verfügung stehen hierzu konventionelle Antipsychotika, zumeist in Kombination mit Benzodiazepinen gegeben, sowie neuerdings auch atypische Antipsychotika wie Olanzapin und Ziprasidon (bei der i.m.-Applikation von Olanzapin sollte jedoch die Kombination mit Benzodiazepinen vermieden werden; Battaglia 2005).

Die Wirksamkeit **konventioneller Antipsychotika** und ihre Überlegenheit bei schwerster Manie, z. B. gegenüber Lithium, konnte bereits in Studien der 1980-er Jahre, so z. B. der *Northwick Park Studie* (Johnstone et al. 1988), gezeigt werden. Am Beispiel der auch heute noch breiten Anwendung konventioneller Antipsychotika wird auch – wie bereits erwähnt – deutlich, dass Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien nicht oder nur zu einem Bruchteil die klinisch relevante Klientel repräsentieren. Offensichtlich zeigen viele Substanzen, die in kontrollierten Studien bei kooperativen Patienten mit eher schwach ausgeprägter Manie gute Wirksamkeit zeigen, nach Ermessen der Ärzte doch Mängel im klinischem Routineeinsatz, sowohl was ihre Wirkstärke, die Geschwindigkeit des Wirkeintritts als auch die zur Verfügung stehenden Formen der Applikation (v. a. die Möglichkeit der i.m.- oder i.v-Applikation) angeht.

Ist eine orale Medikamentengabe möglich, so kann ein rasch einsetzender antimanischer Effekt auch durch eine hochdosierte Gabe von **Valproat** oder **Carbamazepin** erzielt werden. Eine Alternative der ersten Wahl stellen dazu die verschiedenen, in der Indikation bipolarer Störungen zugelassenen **atypischen Antipsychotika** dar, die in Studien einen ähnlich schnellen Wirkeintritt wie die erwähnten Antiepileptika gezeigt haben (Yatham 2003). Lithium hingegen, das ebenfalls eine gute antimanische Wirksamkeit aufweist, ist in der initialen Therapie der Manie eher von untergeordneter Bedeutung und wird – aufgrund des langsamen Wirkeintritts – meist nur in Kombination mit anderen antimanischen bzw. sedierenden Medikamenten eingesetzt.

Die **Chronifizierung einer Manie** stellt eine **extrem seltene Ausnahme** dar. Im Durchschnitt sind 50% aller manischen Patienten nach zehn Wochen wieder voll remittiert, und nur bei wenigen hält die Manie länger als 20 Wochen an (Kupfer et al. 2000). Bei solchen Patienten mit schwersten Verläufen und Chronifizierung sollte ggf. auch überlegt werden, ob bei (relativer) Wirkungslosigkeit der medikamentösen Behandlung eine **Elektrokrampftherapie** (EKT) zu erwägen ist.

Box

Ähnlich wie bei der therapieresistenten Depression stellt die EKT – wenn auch in Deutschland wenig praktiziert – die wirkungsvollste Behandlung therapieresistenter manischer Verläufe dar (Grunze u. Scharfetter 2003).

Ist die initiale Behandlung erfolgreich und befindet sich die Manie im Abklingen, so sollte rechtzeitig, wenn möglich unter Einbezug des Patienten und der Angehörigen, der weitere medikamentöse Behandlungsplan für **Erhaltungstherapie** und ggf. **Rezidivprophylaxe** festgelegt werden. Nebenwirkungsreiche Medikamente, wie beispielsweise konventionelle Antipsychotika oder Medikamente mit Suchtpotenzial (z. B. Benzodiazepine), sollten sukzessiv ausgeschlichen werden und durch besser verträgliche Alternativen ersetzt werden. Im Unterschied zu konventionellen Antipsychotika haben außer den Stimmungsstabilisierern **Lithium**, **Valproat** und **Carbamazepin** auch verschiedene **atypische Antipsychotika** nach erfolgreicher Akuttherapie prophylaktische Wirksamkeit gegen neue manische Episoden zeigen können. Somit bieten sich auch die meisten Vertreter dieser Substanzgruppe als eine Möglichkeit der Therapiefortführung an.

Bei der Festlegung auf eine Erhaltungstherapie werden aber auch andere Aspekte Berücksichtigung finden müssen, die in der Akuttherapie eher eine untergeordnete Rolle gespielt haben, wie beispielsweise Sicherheitsprofil und Kombinierbarkeit der Medikamente und individuelle Vorerfahrungen des Patienten bezüglich phasenpro-

phylaktischer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist die mutmaßliche Zuverlässigkeit des Patienten bei der Medikamenteneinnahme, die so genannte Compliance. In Zusammenarbeit mit Angehörigen oder ggf. Pflegediensten ist eine zuverlässige Einnahme der Medikation sicherzustellen; unter Umständen kommen bei einigen Patienten auch intramuskulär verabreichbare Depotpräparate, z. B. Risperidon in der so genannten Consta-Formulierung, in Frage.

Die sozialen Folgen einer manischen Episode sind oft erheblich; mit zunehmendem Abklingen der akuten Manie werden auch **soziotherapeutische Unterstützung** sowie eine **psychotherapeutische Begleitung und Psychoedukation** des Patienten und der Angehörigen an Bedeutung gewinnen, um in der weiteren Langzeittherapie neben der Medikamenteneinnahme zu wichtigen Stützpfeilern des Behandlungskonzepts zu werden.

41.7.2 Gemischte Episode

Eine gemischte Episode in ihrem engsten Sinne nach DSM IV bzw. ICD-10 setzt das gleichzeitige bzw. kurzfristig alternierende Vorhandensein einer hinreichenden Anzahl von Symptomen voraus, um sowohl eine Manie als auch eine typische Depression diagnostizieren zu können. Beim Anlegen dieses Maßstabs wird man auf eine nur sehr geringe Anzahl von Patienten kommen. Klinisch relevant ist jedoch das **Gesamtspektrum der Mischzustände**, das sich von der dysphorischen Manie bis zum so genannten *depressive mixed state* erstreckt.

Je nach Autorengruppe werden 1–3 depressive Symptome, die zeitgleich während einer Manie vorliegen, als Kriterium für eine gemischte Manie gefordert (Severus u. Grunze 2003). Wie die retrospektiven Analysen der Studie von Bowden (1994) durch Swann et al. (1997) zeigen, kann bereits ein depressives Symptom während einer Manie Prädiktor für ein tendenziell schlechteres Ansprechen von Lithium darstellen. Insofern ist für die klinische Behandlung **bereits das Vorliegen eines Kernsymptoms einer Depression** von Tragweite. Alternativen zum Lithium stellen Valproat, Carbamazepin und atypische Antipsychotika dar (für eine ausführlichere Darstellung der Studienlage ▶ Kap. 28). In offenen, teils auch kontrollierten Studien haben sie eine Wirksamkeit bei gemischten Episoden zeigen können (Severus u. Grunze 2003). Verglichen mit der euphorischen Manie, braucht es bei Mischzuständen allerdings durchschnittlich wesentlich längere Zeit bis zur Remission (Kupfer et al. 2000); oft ist diese Remission auch nur unvollständig und ein deutlicher Risikofaktor für eine nachfolgende depressive Episode (Tohen et al. 2006).

Nicht nur bipolare Depressionen, sondern auch Mischzustände weisen ein stark erhöhtes **Suizidrisiko** auf (Strakowski et al. 1996). Gerade bei starker Agitation und innerer Anspannung sollte daher auch nicht auf den kurzfristigen Einsatz zusätzlich sedierender Medikamente wie z. B. **Benzodiazepine** verzichtet werden.

41.7.3 Bipolare Depression

Obwohl die Manie – vor allem vom Umfeld des Patienten – zunächst als schwerer belastend wahrgenommen wird, so stellt jedoch die Akuttherapie bipolarer Depressionen die größere therapeutische Herausforderung dar. Bipolare Depressionen zeigen zumeist einen schwereren Verlauf und eine höhere Suizidrate als unipolare Depressionen (Baldessarini u. Tondo 2003; Hirschfeld 2004). Auch die Beeinträchtigung des Patienten im beruflichen und sozialen Milieu ist erheblich (Morselli et al. 2004).

In einem weitaus größeren Maße als Manien sind bipolare Depressionen durch **Langwierigkeit des Verlaufs bis hin zur Chronifizierung** gekennzeichnet. Während, wie bereits erwähnt, im Schnitt 50% der manischen Patienten nach zehn Wochen remittiert sind, dauert dies bei bipolaren Depressionen ca. 24 Wochen (Kupfer et al. 2000). Eine einjährige, prospektive Verlaufsbeobachtung der Patienten des *Stanley Foundation Bipolar Network* bei einer Gruppe schwer kranker Patienten mit bipolarer Depression ergab, dass zwar Manien und Hypomanien im Laufe eines Jahres etwas häufiger waren (im Schnitt 4,1 Episoden, bipolare Depressionen »nur« 3,3 Episoden), die bipolaren Depressionen jedoch durchschnittlich dreimal so lang andauerten (120 Tage vs. 40 Tage).

Wie bei der Manie spielt zunächst einmal die Wahl des richtigen **Behandlungssettings** eine Rolle. Insbesondere muss hierbei natürlich der Aspekt des Suizidalität betrachtet werden. Eine stationäre Aufnahme kann aber auch zur Entlastung des Patienten vom häuslichen Umfeld indiziert sein.

Die Auswahl der geeigneten **medikamentösen Therapie** sollte mehrere Aspekte beachten:
- Vorerfahrungen des Patienten mit bestimmten Behandlungen, z. B. in der Vorgeschichte Switch-Ereignisse unter Gabe älterer Antidepressiva.
- Fortführung bzw. Wahl eines geeigneten Stimmungsstabilisierers zur Langzeitprophylaxe; hierbei spielt u. a. auch der Aspekt der Suizidalität im langfristigen Verlauf eine Rolle und kann ausschlaggebend für den Einsatz von Lithium als primäres Phasenprophylaktikum sein.
- Die akute Symptomatik: Ist der Patient eher antriebsarm und apathisch, oder klagt er über Unruhe? Sind psychotische Symptome, beispielsweise stimmungskongruenter, depressiver Wahn, vorhanden?
- Gibt es sonstige, z. B. medizinische Kontraindikationen für die Wahl eines bestimmten Medikaments (Schwangerschaft, kardiale Vorerkrankungen mit QTC-Verlängerung etc.)?

Diese verschiedenen Aspekte sollten mit dem Patienten und – wenn möglich – auch unter Einbezug der Angehörigen besprochen werden, sodass der Patient sich mit der Entscheidung für eine bestimmte Therapie auch identifizieren kann und die Chance einer guten Compliance steigt.

Umso erstaunlicher mag es erscheinen, dass sich die überwiegende Anzahl der medikamentösen Neuentwicklungen der letzten Jahre auf die Maniebehandlung beziehen, eine gezielte Entwicklung von Medikamenten für bipolare Depressionen jedoch praktisch bisher nicht erfolgt ist. In begrenztem Maße ist hier allenfalls **Lamotrigin** als Ausnahme zu nennen, wenngleich auch dessen Verwendung eher im Bereich der Langzeitbehandlung bipolarer Störungen liegt, sowie neuerdings **Quetiapin**.

Mit ursächlich ist hierfür die unverändert kontrovers diskutierte **Positionierung bipolarer Depressionen**. Während sie insbesondere von nordamerikanischen Experten als eine von unipolaren Depressionen grundlegend verschiedene und ergo auch grundsätzlich anders zu behandelnde Erkrankung angesehen werden, orientieren sich die meisten europäischen Forscher mehr an einem **syndromalen Zugang**. Dies bedeutet, dass unabhängig davon, ob unipolar oder bipolar, das depressive Syndrom gesehen und symptomorientiert antidepressiv behandelt wird (Möller u. Grunze 2000). Auch die europäischen Zulassungsbehörden folgten bis in jüngste Zeit der letzteren Sichtweise. Zeigte ein Medikament in kontrollierten Studien Erfolg in der Behandlung eines depressiven Syndroms, erfolgte die Zulassung allgemein zur Depressionsbehandlung, ohne zwischen uni- oder bipolaren Depressionen zu differenzieren. Somit war es auch nicht notwendig, z. B. Antidepressiva gezielt bei bipolar Depressiven zu untersuchen – im Gegenteil, Bipolarität war zumeist Ausschlusskriterium, da sonst das Kollektiv heterogener geworden wäre und zudem durch einen möglichen Switch in die Manie zusätzliche Komplikationen im Rahmen der Untersuchung hätten auftreten können. Daher ist insgesamt die Datenlage zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei bipolaren Depressionen, sollte man sich der Argumentation einer pathophysiologischen Eigenständigkeit anschließen, in der Tat als insgesamt unzureichend anzusehen. Die Evidenz bleibt kontrovers: Zwar konnte in neuerer Zeit eine Metaanalyse der wenigen vorhandenen kleinen Studien die Wirksamkeit von Antidepressiva bei bipolarer Depression bestätigen (Gijsman et al. 2004), eine große, randomisierte Studie des STEP-BD Projektes in den USA konnte hingegen keinen zusätzlichen Nutzen von Antidepressiva zu Stimmungsstabilisierern nachweisen (Sachs et al. 2007).

Mindestens genau so unzureichend ist jedoch die Datenlage für eine **Monotherapie mit Stimmungsstabilisierern zur Akutbehandlung** bipolarer Depressionen. Zur Zulassung eines Medikaments als Stimmungsstabilisierer ist der Nachweis der Wirksamkeit in der akuten Depression nicht gefordert. Mit der bereits zitierten Ausnahme von Lamotrigin (Calabrese et al. 1999) liegen daher zu allen anderen Stimmungsstabilisierern keine großen kontrollierten Studien zur antidepressiven Wirksamkeit vor, sondern nur Wirkhinweise in Form von kleineren, methodologisch ebenfalls oft mangelhaften Untersuchungen (Grunze et al. 2002).

In der Praxis wird trotz der oben ausgeführten mangelhaften Studienlage die medikamentöse Therapie der ersten Wahl bei mittelschweren und schweren Depressionen im Regelfall aus einer **Kombination eines Stimmungsstabilisierers und eines Antidepressivums** bestehen; nur bei leichter ausgeprägten Depressionen scheint die Monotherapie mit einem auch antidepressiv wirksamen Stimmungsstabilisierer wie z. B. Lithium oder Lamotrigin sinnvoll (Grunze et al. 2002). Als mögliche neue Alternativen der ersten Wahl könnten sich in den nächsten Jahren atypische Antipsychotika, dabei insbesondere Quetiapin, etablieren.

Als nachgeordnete Schritte bei Erfolglosigkeit der primären Therapie bieten sich neben einem Wechsel von Antidepressivum bzw. Stimmungsstabilisierer augmentative Behandlungen, z. B. mit Lithium oder Schilddrüsenhormonen an (Adli et al. 2003). Während die Wirksamkeit der EKT auch bei bipolaren Depressionen gut belegt ist (*UK ECT Review Group* 2003), gibt es bisher wenige valide Daten für den Einsatz anderer neuerer physikalischer Verfahren wie der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (RTMS) oder der Vagusnervstimulation (VMS).

Im Unterschied zur Akutbehandlung der Manie kann bei einer bipolaren Depression eine **supportive Psychotherapie** eher einsetzen. Auch wenn spezifische Psychotherapien bei bipolaren Depressionen wenig untersucht sind, so ist doch anzunehmen, dass Techniken, die bei unipolaren Depressionen Erfolg zeigen, wie z. B. eine interpersonelle Psychotherapie (IPT), auch bei bipolar depressiven Patienten wirksam sein können. Komplexere Psychotherapieverfahren sowie Psychoedukation setzen im Regelfall jedoch erst nach weitgehender Remission ein.

41.7.4 Rapid Cycling

Erst in den letzten Jahren rückte das so genannte Rapid Cycling als besonderes Behandlungsproblem zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses. Dies führte schließlich dazu, dass es gegenwärtig im DSM IV als eigenständige Unterform bipolarer Störungen aufgelistet wird.

Die **Definition** von Rapid Cycling, nämlich vier oder mehr Episoden pro Jahr, basiert dabei auf einer Studie von Dunner u. Fieve (1974), die die phasenprophylaktische Eigenschaft von **Lithium** bei Patienten mit unterschiedlicher Phasenhäufigkeit verglichen. Dabei ergab

sich, dass die prophylaktische Wirksamkeit von Lithium bei Patienten mit mehr als vier Episoden pro Jahr deutlich nachließ. Dies führte in der Folgezeit dazu, dass von einer generellen Unwirksamkeit von Lithium bei Rapid Cycling gesprochen wurde, ja sogar die Möglichkeit erörtert wurde, Lithium könne Rapid Cycling induzieren und verstärken. Eine genauere Betrachtung der Studie von Dunner und Fieve zeigt jedoch, dass Lithium auch bei Rapid-Cycling-Patienten durchaus prophylaktisch wirksam war, was die Verhütung neuer Manien betraf. Allerdings war es gegenüber Plazebo hinsichtlich der Verhütung neuer depressiver Episoden sogar noch statistisch signifikant unterlegen. Ob Lithium aber letztendlich zu einer Vermehrung depressiver Episoden bei Rapid-Cycling-Patienten führt, ließe sich nur durch eine prospektive, plazebokontrollierte Studie klären, die aber bis heute noch nicht durchgeführt wurde.

Als Erklärung für das Rapid-Cycling-Phänomen wird auf der Ebene der Grundlagenforschung gerne die **Parallele zum Amygdala-Kindling** herangezogen. Ähnlich wie beim Amygdala-Kindling konnten Untersuchungen auch beim Rapid Cycling zeigen, dass Patienten, die in der Vergangenheit zahlreichere Episoden aufwiesen, mehr gefährdet sind, einen Rapid-Cycling-Verlauf zu entwickeln. Im Unterschied zum Amygdala-Kindling ist das Rapid Cycling bei bipolaren Störungen allerdings kein Dauerzustand, sondern kann durchaus ein temporäres Phänomen darstellen. Patienten können im Verlauf der Erkrankung ein Rapid Cycling entwickeln und anschließend wieder zu einer geringeren Episodenfrequenz wechseln. Die Erkrankung kann aber auch häufig mit einem Rapid Cycling oder sogar einem **Ultra-Rapid-Cycling** (gerade bei besonders jungem Erkrankungsalter; Findling et al. 2001) beginnen und im späterem Verlauf nur noch sporadisch auftreten.

Die Frage, ob Rapid-Cycling-Patienten, die mehr als die »magischen« vier Episoden pro Jahr erleiden, sich grundsätzlich und grundlegend von Patienten mit niederer Phasenfrequenz unterscheiden, kann nach heutigem Erkenntnisstand allerdings verneint werden. Die bisher größte Untersuchung zu Rapid Cycling von Kupka et al. (2005) konnte zeigen, dass sich ab der vierten Episode keine qualitative Veränderung der Krankheitscharakteristika, sondern allenfalls quantitative Veränderungen ergeben. Prognostisch ungünstige Faktoren nehmen linear mit der Anzahl der Episoden zu, ohne dass hier bei vier Episoden qualitativ unterschiedliche Krankheitscharakteristika bestehen.

Box

Rapid-Cycling-Patienten sind nicht selten; man geht davon aus, dass 15–20% aller Patienten mit bipolarer Depression einmalig oder mehrmals im Verlauf ihrer Erkrankung diese Charakteristika aufweisen.

In Patientenkollektiven von Spezialambulanzen können Rapid-Cycling-Patienten bis zu 50% oder mehr ausmachen (Kupka et al. 2001). Dieser Umstand zeigt auch, wie schwer es häufig ist, diesen Krankheitsverlauf in Akut- und Langzeitbehandlung in den Griff zu bekommen.

Kontrollierte Studien zur medikamentösen Intervention bei Rapid-Cycling-Patienten sind dennoch erstaunlicherweise rar. Die meisten Informationen zur **Akutbehandlung** von Rapid-Cycling-Patienten stammen aus Subgruppenanalysen größerer kontrollierter Studien. So ergab z. B. die Subgruppenanalyse der kontrollierten Phase-III-Studien zu **Olanzapin**, dass Rapid-Cycling-Patienten mit einer akuten Manie genauso gut auf die Behandlung ansprachen wie Patienten ohne Rapid Cycling (Vieta et al. 2004). Auch Quetiapin scheint bei Rapid-Cycling-Patienten eine stabilisierende Wirkung zu haben (Vieta et al. 2002b).

Hinsichtlich der Behandlung der akuten Depression bei Rapid-Cycling-Patienten gibt es viele Meinungen, aber wenige Daten. Die derzeit beste Evidenz besteht für **Quetiapin**, das in einer Subgruppenanalyse der zwei so genannten Bolder-Studien signifikante antidepressive Wirksamkeit nachwies (Vieta et al. 2007). **Antidepressiva** hingegen können ein Rapid Cycling im langfristigen Verlauf potenziell eher **verschlechtern** (Wehr et al. 1988). Daher gilt in den verschiedenen Guidelines die Empfehlung, den Gebrauch von Antidepressiva bei Rapid-Cycling-Patienten generell zu vermeiden. Sollten Antidepressiva aufgrund der Schwere der Depression unverzichtbar sein, so wird zu einem sofortigen Absetzen bei den ersten Anzeichen der Besserung geraten (Sachs et al. 2000).

Inwieweit diese Empfehlungen auch für **neuere Antidepressiva** zutreffend sind, bleibt allerdings abzuwarten. Ausgerechnet in einem Patientenkollektiv mit einem erheblichen Anteil an Rapid-Cycling-Patienten schien die langfristige Fortführung moderner Antidepressiva nicht nur das Rückfallrisiko in eine erneute Depression statistisch signifikant zu vermindern, sondern gleichzeitig auch zu weniger neuen manischen Episoden zu führen als in der Kontrollgruppe (Altshuler et al. 2003). Daher scheinen gerade bei Rapid-Cycling-Patienten individuelle Krankheitsvorerfahrungen wie vorausgegangenes Ansprechen auf Antidepressiva und mögliche Switch-Ereignisse wichtig, um einen individuellen Therapieplan zu finden.

Hinsichtlich der **rezidivprophylaktischen Wirksamkeit** bei Rapid Cycling wurde bezüglich Lithium bereits auf die Studie von Dunner und Fieve verwiesen. Als Phasenprophylaxe der ersten Wahl werden gegenwärtig noch **Valproat und Lamotrigin** gesehen. In einer großen, offenen Studie mit 101 Patienten (Calabrese et al. 1993) zeigte Valproat eine gute phasenprophylaktische Wirksamkeit gegen neue Manien und bis zu einem gewissen Grad auch gegenüber neuen bipolaren Depressionen. Eine kontrollierte Vergleichsstudie gegen Lithium konnte

allerdings keinen signifikanten Vorteil der Valproat-Therapie beweisen (Calabrese et al. 2005).

Lamotrigin konnte in einer plazebokontrollierten großen Studie prophylaktische Wirksamkeit bei Rapid Cycling, v. a. bei Bipolar-II-Patienten, zeigen. Der prophylaktische Effekt beruhte dabei schwerpunktmäßig auf der Verhütung neuer depressiver Episoden (Calabrese et al. 2000).

Carbamazepin hingegen zeigte in der bisher größten kontrollierten Studie von Okuma et al. (Okuma 1993) keine dem Lithium überlegene prophylaktische Wirksamkeit bei Rapid Cycling.

Box

In der Rezidivprophylaxe des Rapid Cycling erscheint Valproat als Mittel der ersten Wahl bei Bipolar-I-Patienten, deren Krankheitsverlauf durch Manien dominiert wird, Lamotrigin hingegen als sinnvoll bei Bipolar-II-Patienten mit überwiegenden Depressionen.

Sollte eine solche Monotherapie oder auch die Kombination der Medikamente, auch unter Einbezug atypischer Antipsychotika (**cave:** gegenseitige Wirkspiegelbeeinflussung von Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin), nicht zum Erfolg führen, so sind zusätzliche, bisher weniger gut untersuchte Alternativen zu überlegen. Hierzu zählt der Calciumantagonist Nimodipin (Pazzaglia et al. 1993) oder die additive Gabe supraphysiologischer Dosen von Schilddrüsenhormonen (Bauer u. Whybrow 1990).

41.7.5 Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe

Die Begriffe Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe werden oft synonym verwendet und im englischen Sprachraum unter dem Begriff *maintenance therapy* zusammengefasst. Nichtsdestotrotz beziehen sie sich aber auf unterschiedliche Phasen der Therapie und haben unterschiedliche Zielsetzungen (◘ Tab. 41.1).

Die **Erhaltungstherapie** schließt sich nach Erreichen der Remission direkt an die Akuttherapie an und bezweckt, einen unmittelbaren Rückfall in dieselbe Krankheitsepisode zu verhindern. Analog wie bei der unipolaren Depression basiert sie auf der theoretischen Annahme, dass die der Erkrankungsphase zugrunde liegenden biologischen Prozesse unverändert vorhanden sind, durch die Medikamentengabe im Augenblick aber wirkungsvoll unterdrückt werden. Bei Aussetzen der Therapie wäre somit mit einem sofortigen Rückfall in die akute Krankheitsepisode zu rechnen. Im Unterschied zum Krankheitsmodell bei unipolaren Depressionen kommt hinzu, dass ein Absetzen der Medikation auch einen möglichen, vom natürlichen Verlauf her erfolgten Switch in die Manie ans Tageslicht bringt.

Somit wird deutlich, dass nicht nur **das akut antimanisch oder antidepressiv wirksame Medikament einer Fortführung bedarf**, sondern in jedem Fall auch auf eine **optimale Einstellung mit einem Stimmungsstabilisierer** zu achten ist. Dabei sollten die Blutspiegel dieses Stimmungsstabilisierers aufgrund des mutmaßlichen latenten Krankheitsprozesses für zumindest sechs Monate in einem höheren therapeutischen Bereich angesiedelt sein. Zusätzlich wird die Phase der Erhaltungstherapie meist genutzt, um die vorhandene Medikation hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu optimieren. Auch für eine erfolgreiche **antimanische Zusatzmedikation** gilt aber zunächst grundsätzlich, dass diese – soweit vom Patienten toleriert – in unveränderter Dosierung über mindestens sechs Monate fortgeführt werden sollte. Von der früher oft praktizierten generellen Dosisreduktion der erfolgreichen Akutmedikation ist hingegen abzuraten; in einer Untersuchung von Frank und Mitarbeitern am Beispiel rezidivierender Depressionen konnte gezeigt werden, dass mit diesem Vorgehen ein Rückfall in eine depressive Episode signifikant eher auftritt (Frank et al. 1993), und Ähnliches ist bei einer zu schnellen Reduktion von antimanischer Medikation anzunehmen. Ausgeschlichen werden sollten hingegen Medikamente mit Suchtpotenzial, beispielsweise Benzodiazepine, sowie hochpotente Antipsychotika aufgrund der Gefahr von tardiven Dyskinesien. Sollte unter Absetzen von Benzodiazepinen wieder verstärkte Unruhe auftreten, ist ein langsames Austauschen gegen niederpotente oder sedierende atypische Antipsychotika zu überlegen. Für hochpotente Antipsychotika stehen mit den verschiedenen Atypika mit antimanischer Wirksamkeit hinreichende Alternativen für einen schrittweisen Austausch zur Verfügung. Mittlerweile gibt es auch für atypische Antipsychotika wie z. B. zu Risperidon intramuskulär applizierbare Depotformulierungen, von denen eine phasenprophylaktische Wirksamkeit erwartet wird (Han et al. 2007), die allerdings in kontrollierten Studien noch abzusichern ist.

Wie bereits in ► 41.7.4 (Rapid Cycling) angedeutet, wird die Frage der **Fortführung von Antidepressiva über die Akuttherapie hinaus** kontrovers diskutiert. Switch-Phänomene wurden allerdings nicht nur unter dem Ansetzen, sondern auch unter dem abrupten Absetzen von Antidepressiva beobachtet. Auch ist die Frage, inwieweit Antidepressiva die Phasenfrequenz erhöhen können, nicht letztgültig geklärt. Moderne Antidepressiva, wie beispielsweise SSRI, haben möglicherweise sogar eher einen protektiven Effekt (Altshuler et al. 2003). Daher kann nur dringend angeraten sein, sich über den individuellen Krankheitsverlauf des Patienten mittels der Life-chart-Methodik (Leverich u. Post 1996) einen Überblick über bereits bekannte Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Medikamenten zu verschaffen.

Weiterhin ist der Zeitraum der Erhaltungstherapie zumeist die Phase, in der **psychotherapeutische und so-**

ziotherapeutische Maßnahmen zur Stabilisierung des Patienten einsetzen.

Die **Grenze zwischen Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe** ist ähnlich wie bei unipolaren Störungen fließend und abhängig von den individuellen Krankheitscharakteristika. Gerade am Beispiel von Rapid-Cycling-Patienten wird deutlich, dass es wenig Sinn ergibt, traditionelle starre Zeitgrenzen wie etwa sechs Monate oder ein Jahr zu ziehen; demnach würden Rapid-Cycling-Patienten praktisch nie das Stadium der Prophylaxe erreichen.

Sinnvoller ist es daher, sich wiederum **an den individuellen Krankheitsverläufen zu orientieren.** So kann man z. B. die Zeitspanne der Symptomfreiheit zwischen der letzten und der unmittelbar vorausgegangenen Episode als Anhaltspunkt nehmen. Ist der Patient nach der doppelten Dauer dieser Zeitspanne weiterhin symptomfrei, so kann man den Übergang von der Erhaltungstherapie zur Phasenprophylaxe wagen. Konkretes Beispiel: Der zeitliche Abstand zwischen Indexepisode und vorausgegangener Episode betrug drei Monate, nach sechsmonatiger fortbestehender Symptomfreiheit ist dann ein Übergang in die Rezidivprophylaxe möglich. Diese Faustregel für Rapid-Cycling-Patienten gilt nicht für Patienten mit wenigen Episoden, hier kann man analog zu unipolaren Verläufen nach etwa einem Jahr vom Übergang in die Rezidivprophylaxe sprechen.

Die Rezidivprophylaxe muss sich aber nicht zwingend an eine akute Krankheitsepisode anschließen, sondern kann zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung, also auch im remittierten euthymen Zustand, beginnen. Die Indikation zu einer langfristigen, oft lebenslangen Phasenprophylaxe bei bipolar Erkrankten wird in verschiedenen Ländern unterschiedlich gestellt. In der täglichen Praxis haben sich die niederländischen Empfehlungen bewährt, die nicht nur die Anzahl der vorausgegangenen Episoden berücksichtigen, sondern auch zusätzliche Faktoren wie die Schwere der Erkrankung und eine eventuelle familiäre Belastung (Nolen et al. 2001). So kann eine Rezidivprophylaxe bei einer ersten, aber schweren Manie und einer hohen familiären Belastung für bipolare Erkrankungen bereits indiziert sein; spätestens nach einer dritten Krankheitsepisode sollte man aber bei der bekannten hohen Rezidivneigung bipolarer Erkrankungen (Angst 1981; Coryell et al. 1995) die langfristige Rezidivprophylaxe initiieren. Über deren optimale Dauer gibt es keine kontrollierten Untersuchungen; hier gilt es, einerseits das individuelle Rückfallrisiko, beispielsweise bedingt durch genetische Belastung und Lebensumstände, gegen den zumindest bei unipolaren Depressionen beschriebenen Trend abzuwägen, dass mit jedem rückfallfreien Jahr die Chance auf das Ausbleiben eines Rezidivs steigt (Geddes et al. 2003). Wenn besondere Umstände, z. B. Kinderwunsch, eine Beendigung der Rezidivprophylaxe erforderlich machen, so sollte die bestehende Medikation schrittweise über einen langen Zeitraum ausgeschlichen werden (Baldessarini et al. 1997).

Die **Auswahl des primären Stimmungsstabilisierers** für die Langzeittherapie berücksichtigt in erster Linie den vorausgegangenen Krankheitsverlauf. Sollte sich hier ein Phasenprophylaktikum generell bewährt haben und die letzte Episode beispielsweise auf ein Auslassen der Medikation zurückzuführen sein, so sollte – das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt – dieses Medikament auch wieder erste Wahl für die langfristige Phasenprophylaxe sein. Bestand im Vorfeld keine Phasenprophylaxe bzw. war diese wenig erfolgreich oder ist der Patient nicht gewillt, sie weiter einzunehmen, so ist die erste Alternative dasjenige Medikament, das in der akuten Krankheitsepisode die beste Wirkung als Stimmungsstabilisierer erzielt hat. Bei einer vorausgegangenen Manie kann dies außer den gegenwärtig zur Phasenprophylaxe zugelassenen Medikamenten **Lithium** und **Carbamazepin** durchaus auch **Valproat** oder ein **atypisches Antipsychotikum** sein. Eine retrospektive Analyse der Valproat-Prophylaxestudie von (Bowden et al. 2000) konnte z. B. zeigen, dass Patienten, die akut auf Valproat respondierten, auch in der langfristigen Therapiefortführung davon deutlich besser profitierten als diejenigen, die anschließend auf Lithium umgestellt wurden.

Auch in anderen Studien zeigte sich, dass akutes Ansprechen mit langfristiger Wirksamkeit korreliert, was in jüngster Zeit zunehmend dazu geführt hat, dass Prophylaxestudien mit einem so genannten *enriched design* durchgeführt werden. Ging der anstehenden Phasenprophylaxe eine bipolare Depression voraus, so wäre beispielsweise – falls akut begonnen – die Fortführung einer Therapie mit Lamotrigin zunächst der praktikabelste Weg, insbesondere dann, wenn sich auch in der Vorgeschichte des Patienten weniger Manien oder Hypomanien, aber vermehrt Depressionen finden.

Liegen keine Erfahrungen aus der Akuttherapie vor oder sind sie nicht hilfreich, so rücken bei der Auswahl des geeigneten Phasenprophylaktikums andere Aspekte in den Mittelpunkt: Charakteristika des Krankheitsverlaufs (z. B. überwiegend Manien, überwiegend Depressionen oder ein Rapid-Cycling-Verlauf), eventuelle Komorbiditäten (insbesondere Angst- und Suchterkrankungen) sowie biologische Faktoren (z. B. bekannte, gute Lithium-Response bei bipolar Erkrankten in der Familie) sind zu berücksichtigen. Besonderen Stellenwert hat die Präferenz des Patienten, nachdem er ausführlich über Wirksamkeit und potenzielle Nebenwirkungen eines Medikaments aufgeklärt wurde.

Die **Compliance** in der Langzeittherapie bipolar Erkrankter ist bekanntermaßen nicht gut (Scott u. Pope 2002); eine Einbindung des Patienten in den Entscheidungsprozess kann sie aber sicher – zusammen mit einem entsprechenden Psychoedukationsprogramm – fördern. **Unkontrolliertes Absetzen** phasenprophylaktischer Medikation kann, zumindest bei Lithium, zu sehr schnellen und drastischen Rückfällen (Goodwin 1994) sowie deutlich ge-

steigertem Suizidrisiko (Baldessarini et al. 1999) führen. Daher ist durch geeignete Psychoedukation, sowohl im ärztlichen Gespräch als auch durch entsprechende Gruppen, eine Grundlage für eine langjährige, meist lebenslange, zuverlässige Einnahme der Phasenprophylaktika zu schaffen. Neben dem Krankheitsverständnis sind weitere Faktoren, die die Compliance des Patienten beeinflussen, die Verträglichkeit der Medikation und Einfachheit der Handhabung. Nebenwirkungen können häufig durch vorsichtige Dosisreduktion der Medikation verringert werden. Ist dies nicht möglich bzw. führt dies zu einem Medikamentenspiegel weit unter dem als phasenprophylaktisch etablierten Bereich, so sollte auf keinen Fall auf einer Fortführung dieses Medikaments beharrt werden (was der Patient im Regelfall entweder sowieso nicht tut oder was zu deutlichen Einbußen der Lebensqualität führt), sondern ein Umsetzen auf eine andere Medikation erfolgen. Des Weiteren ist die Einnahme so einfach wie möglich zu gestalten: Wenn immer möglich, ist die einmalige tägliche Einnahme eines Retardpräparats der mehrmals täglichen Applikation vorzuziehen. Gerade auch bei Kombinationstherapien sollte darauf geachtet werden, dass diese möglichst immer auf einen Einnahmezeitpunkt zusammengelegt werden. Bei Patienten, die Schwierigkeiten mit der Compliance haben, ist gegebenenfalls die zusätzliche Gabe eines Depotpräparats zu überlegen.

41.8 Therapieresistenz

Chronische Manien bei bipolaren Störungen sind eine absolute Rarität und wohl in vielen Fällen auch eher eine Fehldiagnose bei einer zugrunde liegenden Persönlichkeitsstörung. Therapieresistenz und Chronifizierung betrifft auch bei bipolaren Störungen **eher die depressive Phase** der Erkrankung. Wie schon erwähnt, zeigen verschiedenste Untersuchungen, dass depressive Episoden bei bipolaren Störungen im Schnitt dreimal solange andauern wie manische Episoden. Ein nicht unerheblicher Teil (bis zu 40% der Patienten; Hlastala et al. 1997) ist noch nach einem Jahr nicht beschwerdefrei. Schließlich weisen auch nicht wenige als remittiert eingestufte Patienten noch deutliche subsyndromale Symptome wie z. B. erhöhte Tagesmüdigkeit und Konzentrationsschwäche auf, die die Reintegration in den Alltag erschweren (Gitlin et al. 1995).

Box

Für therapieresistente bipolare Depressionen gelten prinzipiell die gleichen Regeln der Behandlung wie für unipolare Depressionen.

Sicher sollte man das Switch-Risiko zwar im Auge behalten, es stellt aber unter Abwägung aller Aspekte ein geringeres Risiko als eine lang andauernde und möglicherweise mit Suizidalität einhergehende Depression dar. Die verschiedensten **Therapiealgorithmen** (Grunze et al. 2002) sehen bei Versagen der Therapie der ersten Wahl mit einem Stimmungsstabilisierer und einem Antidepressivum einen Wechsel des Antidepressivums bzw. die Kombination zweier Stimmungsstabilisierer vor. Hinsichtlich der Kombination zweier Stimmungsstabilisierer werden **Lithium und Lamotrigin** aufgrund der augmentativen Eigenschaften beider Substanzen in der Depressionsbehandlung eine häufige Kombination sein. Bei Wechsel des Antidepressivums ist zu bedenken, dass möglicherweise verstärkt **noradrenerg wirksame Substanzen**, wie beispielsweise Venlafaxin, SSRI bezüglich antidepressiver Wirksamkeit überlegen sind, wenn auch auf Kosten eines höheren Switch-Risikos (Vieta et al. 2002a). Ähnlich wie bei unipolaren Depressionen kann es auch notwendig sein, auf ältere, zwar nebenwirkungsreichere, aber manchmal auch effektivere Antidepressiva zurückzugreifen. Für **MAO-Inhibitoren** ist in Studien sowohl eine gute Wirksamkeit für atypische als auch für bipolare Depressionen beschrieben (Montgomery et al. 2000). Gleichzeitig erscheint das Switch-Risiko geringer als bei trizyklischen Antidepressiva. In der Kombinationstherapie von irreversiblen MAO-Inhibitoren mit Lithium sollte man sich jedoch der potenziellen Gefahr eines serotonergen Syndroms bewusst sein.

Sollten Wechsel und Kombinationen von Antidepressiva nicht den gewünschten Erfolg bringen (auch hier gilt, wie bei unipolaren Depressionen, dass eine angemessene Zeit abgewartet werden sollte), so besteht eine Auswahl an verschiedensten **augmentativen Therapiestrategien**. Augmentative Therapie mit Schilddrüsenhormonen, Lithium oder Lamotrigin wurde in ▶ 41.7.2 bereits erwähnt; bei schweren anergen und therapieresistenten Depressionen kann auch der kurzfristige Einsatz von Psychostimulanzien erwogen werden. Das Switch-Risiko einer solchen Therapie ist allerdings durchaus erheblich.

Wie bei unipolaren Depressionen ist auch bei der bipolaren Depression (darüber hinaus aber auch bei der therapieresistenten Manie) die **EKT** die wirkungsvollste Behandlung (Geddes 2003). Dabei ließ sich bisher nicht absichern, dass eine bilaterale Stimulation gegenüber der unilateralen deutliche Wirksamkeitsvorteile aufweist. Da die meisten Patienten zum Zeitpunkt der EKT auch weiterhin medikamentös behandelt werden, so z. B. mit Lithium zur Switch- und Phasenprophylaxe, steigt mit bitemporaler Stimulation auch das Risiko von protrahierten Durchgangssyndromen.

Wirksamkeit bei bipolaren Depressionen wird auch für die **transkranielle Magnetstimulation** beschrieben (Padberg u. Möller 2003). Allerdings scheint weiterhin ungeklärt, inwieweit eine solche Behandlung auch bei schwersten, einer medikamentösen Behandlung gegenüber resistenten bipolaren Depressionen noch erfolgreich sein kann.

Eine andere Form der Therapieresistenz bipolarer Störungen stellt die andauernde Stimmungsinstabilität dar. Nicht wenige bipolare Patienten können Zeiten eines so genannten **ultradianen Rapid Cycling** erleben. Hierbei wechselt die Stimmung innerhalb von Tagen oder sogar von Stunden in drastischer Weise. Nicht selten kann eine solche Instabilität auch pharmakologisch, gerade bei unübersichtlichen Mehrfachkombinationen verschiedenster Medikamente, induziert sein. Schrittweise Reduktion und Absetzen (z. B. von Antidepressiva) bis hinunter zu einer Minimaltherapie mit einem Stimmungsstabilisierer kann schon oft eine Besserung bedingen. Stimmungsstabilisierer der Wahl beim ultradianen Rapid Cycling ist gegenwärtig **Valproat.** Diese Aussage stützt sich allerdings nur auf verschiedenste Fallberichte, da kontrollierte Studien zu diesem Phänomen bisher fehlen. Wirksamkeit bei diesen besonders instabilen Verläufen eines Rapid Cycling wird außerdem für **Schilddrüsenhormonaugmentation** (Bauer u. Whybrow 1990) sowie **Calciumantagonisten** (Pazzaglia et al. 1993) beschrieben.

Schließlich sind unter dem Begriff der Therapieresistenz die bereits eingangs angesprochenen häufigen **unvollständigen Remissionen bipolarer Patienten** zu nennen. Auch wenn es relativ banal klingt, so ist hier der erste Schritt die **Überprüfung und Optimierung der bestehenden Medikation** mit Stimmungsstabilisierern unter Hinzuziehung von Plasmaspiegelbestimmungen. Medikamentenbedingte Nebenwirkungen, die zu subsyndromal anmutenden bipolaren Symptomen führen, wie z. B. vermehrte Tagesmüdigkeit, sollten ausgeschlossen werden bzw. durch ein Reduzieren oder Umsetzen potenziell verantwortlicher Medikamente angegangen werden. Lässt sich dadurch allein kein Erfolg erzielen, so kann der Versuch zusätzlicher symptomorientierter Behandlung erfolgen, beispielsweise die morgendliche Gabe eines SSRI bei ausgeprägter Tagesmüdigkeit. Noch bevor jedoch die pharmakologische Therapie an ihre Grenzen stößt, sollte auch gezielt überlegt werden, inwieweit sich Restsymptome nicht auch **verhaltenstherapeutisch** angehen lassen. Tagesstrukturierung unter Berücksichtigung biologischer Rhythmen kann in vielen Fällen bereits eine deutliche Besserung erbringen.

41.9 Bipolare Störungen bei speziellen Patientengruppen

41.9.1 Bipolare Störungen mit psychiatrischer Komorbidität

Bipolare Störungen gehen in einem hohen Maß mit psychiatrischer Komorbidität anderer Achse-I-Störungen einher. So wird die Lebenszeitprävalenz für Angststörungen bei bipolaren Patienten auf etwa 40% geschätzt; gleiches gilt für Substanz-, insbesondere Alkoholmissbrauch (McElroy et al. 2001). Auch von Essstörungen sind insbesondere bipolare Patientinnen in einem hohen Maß betroffen. Hier liegt die Komorbidität bei etwa 8%.

Ohne eine gleichzeitige erfolgreiche Behandlung dieser Komorbiditäten wird es schwer möglich sein, den Verlauf der bipolaren Erkrankung zufriedenstellend zu stabilisieren. Daher ist es wichtig, im ausführlichen Anamnesegespräch diese Faktoren zu erfassen und in den Gesamtbehandlungsplan einzubinden. Medikamentös kann man dabei oft zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen: So ist es z. B. sicher sinnvoll, bei einem Patienten mit bipolaren Störungen und gleichzeitiger Angsterkrankung depressive Symptome mit einem **SSRI** zu behandeln. Auch gibt es für einige Stimmungsstabilisierer Hinweise für Wirksamkeit bei anderen psychischen Erkrankungen, so beispielsweise für **Valproat** bei Panikattacken oder für **Gabapentin** bei Angsterkrankungen und neuropathischem Schmerz. Bei Gabapentin ließ sich allerdings trotz breiter Verwendung bis heute kein zufriedenstellender wissenschaftlicher Wirknachweis für bipolare Störungen erbringen.

Ein erheblicher Anteil bipolarer Patienten leidet zudem unter **Übergewicht**; im Patientenkollektiv des *Stanley Foundation Bipolar Network* betrifft dies etwa 60%. Dabei ist das Übergewicht oft auf die Pharmakotherapie zurückzuführen. Hier kann z. B. die zusätzliche Gabe von **Topiramat** oder **Zonisamid** – zwei Antiepileptika mit potenziell stimmungsstabilisierenden Eigenschaften – helfen, das Gewicht zu reduzieren und dabei die Stimmungslage zumindest nicht zu destabilisieren (McElroy et al. 2007, 2005).

Über diesen Versuch einer »Mitbehandlung« durch geeignete Medikamente hinaus sollte selbstverständlich jede psychiatrische Komorbidität auch wie eine für sich allein bestehende Erkrankung behandelt werden. Dies betrifft v. a. auch die Einleitung einer **gezielten Psychotherapie**, etwa bei Angsterkrankungen, oder z. B. einer **Entwöhnungsmaßnahme** bei Substanzmissbauch. Eine bipolare Störung stellt hierfür keine Kontraindikation dar; gerade im Suchtbereich gibt es Therapeuten und Kliniken, die sich auf so genannte Doppeldiagnosen spezialisiert haben. Komplexe und aufdeckende Psychotherapien analytischer Art können allerdings, wie auch bei anderen endogenen Psychosen, eher kontraindiziert sein und eine Stimmungsdestabilisierung auslösen. Insofern ist im psychotherapeutischen Bereich ein **verhaltenstherapeutischer Ansatz** bei Patienten mit bipolaren Störungen sicher vorzuziehen.

41.9.2 Bipolare Störungen bei Kindern und Jugendlichen

Bipolare Störungen sind keine Erkrankung des Alters, sondern beginnen überwiegend in frühem Erwachsenenalter, sehr oft aber auch bereits in Kindheit und Adoleszenz. Die korrekte Diagnose ist bei diesen frühen Mani-

festationen oft schwierig. Erst im langfristigen Verlauf zeigt sich oft, dass ein ursprünglich mit Schizophrenie oder ADHS diagnostizierter Patient in Wahrheit unter einer bipolaren Erkrankung leidet (Carlson u. Meyer 2000). Die Symptome der Erkrankung sind gerade im Kindesalter häufig sehr undifferenziert. Junge Patienten mit bipolarer Depression werden oft durch einen Leistungsknick in der Schule und eine eher mürrisch-gereizte Stimmungslage auffällig. Gerade bei jungen Patienten kann sich die Stimmung schlagartig verändern und wird als Launenhaftigkeit ausgelegt. Auch psychotische Symptome sind häufig. Etwa 30% männliche bipolar Erkrankte weisen psychotische Erstrangsymptome nach Schneider auf (Gonzalez-Pinto et al. 2003).

Unser Wissen zur Pharmakotherapie bipolarer Störungen im Kindes- und Jugendalter ist weiterhin sehr begrenzt, da dieses Kollektiv erst in allerjüngster Zeit in kontrollierten Studien untersucht wurde. Die am häufigsten untersuchten Stimmungsstabilisierer bei Kindern und Jugendlichen sind Lithium und Valproat. Die Ergebnisse sind dabei uneinheitlich, aber tendenziell scheint **Lithium** eine etwas bessere Wirksamkeit bei typisch ausgeprägten bipolaren Störungen aufzuweisen, **Valproat** hingegen eher bei komplexen Verläufen mit psychotischen Symptomen oder anderer Komorbidität (James u. Javaloyes 2001). Auch atypische Antipsychotika wie beispielsweise **Quetiapin** (DelBello et al. 2006) und **Olanzapin** (Frazier et al. 2001) scheinen Wirkung erzielen zu können.

In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass in Deutschland z. B. **Risperidon** bereits ab dem 5. Lebensjahr, wenn auch nicht für bipolare Störungen, zugelassen ist, d. h., es existieren hinreichende Erfahrungen zur Arzneimittelsicherheit bei dieser Patientengruppe.

41.9.3 Bipolare Erkrankungen im Alter

Die Psychopharmakotherapie beim Alterspatienten mit bipolaren Störungen unterscheidet sich nicht grundlegend von der Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen. Auch hier gilt, dass beim Eindosieren neuer Medikamente gegebenenfalls ein **langsameres Aufdosierungsschema** aufgrund der im Alter oft langsameren Pharmakokinetik und der nachlassenden metabolischen Kapazität gewählt werden sollte. Auch sollte ein verstärktes Augenmerk auf mögliche Interaktionen mit einer dann häufig **gleichzeitig bestehenden internistischen Medikation** gelegt werden. Hier kann insbesondere wieder die Therapie mit Carbamazepin limitiert sein.

Alterspatienten sind auch diejenige Patientengruppe, bei der am häufigsten **Komplikationen mit der Lithiumtherapie** auftreten. Durch vermindertes Durstgefühl und geringere Flüssigkeitsaufnahme bei gleichzeitig langsam nachlassender Nierenleistung kann es schneller zu einer Akkumulation von Lithium bis in einen toxischen Bereich kommen. Es ist daher – auch bei jahrelang unveränderter Lithiumdosis und stabilen Spiegeln – zu empfehlen, bei den zumeist häufigeren Routinelaboruntersuchungen aufgrund anderer Erkrankungen immer den Lithiumspiegel mitbestimmen zu lassen. Angesichts der mittlerweile doch zahlreich vorhandenen Alternativen in der Phasenprophylaxe sollte bei älteren Patienten mit relevanter organischer Vorschädigung, z. B. eingeschränkter Nierenleistung, von einer Ersteinstellung auf Lithium eher Abstand genommen werden. Gleiches gilt für Patienten mit einem gleichzeitigen demenziellen Syndrom, bei denen nicht durch andere eine zuverlässige und regelmäßige Medikamenteneinnahme gewährleistet ist. Hier ist sicher generell Medikamenten mit großer therapeutischer Breite der Vorzug einzuräumen, damit es nicht zu akzidentellen Intoxikationen kommt.

41.10 Kombination von Psychopharmakotherapie mit Psychotherapie und Psychoedukation

Seit Anfang der 1990-er Jahre wurde zunächst in den USA begonnen, spezifische psychotherapeutische Interventionen bei Patienten mit bipolarer Depression zu entwickeln und auch in kontrollierten Studien auf ihre Wirksamkeit hin zu evaluieren. Ausgangspunkt ist dabei **ein verhaltenstherapeutischer, kein psychoanalytischer Ansatzpunkt.** Ziel ist es, den Patienten zum Experten der eigenen Erkrankung werden zu lassen, der individuelle Anzeichen neuer Episoden rechtzeitig zu erkennen vermag, sodass eine gezielte Intervention (Stressvermeidung, Anpassung der Medikation) erfolgen kann. Gleichzeitig soll er befähigt werden, sein Leben so zu gestalten, dass das Risiko einer Neuerkrankung gering gehalten (*Social Rhythm Therapy*) und ein normales Leben außerhalb der Krankheitsphasen gefördert wird (*Life Goal Program*). Als Methodiken kommen dabei überwiegend die **kognitive Verhaltenstherapie** (CBT) und die **interpersonelle Psychotherapie** (IPT) zum Einsatz. Die Wirksamkeit einer Intervention mit CBT zusätzlich zur Psychopharmakotherapie im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie konnte erst kürzlich eine große kontrollierte Studie von Lam et al. (2003) eindrucksvoll nachweisen.

Basis für eine weiterführende Psychotherapie ist aber zunächst einmal die Akzeptanz und ein Verständnis der Erkrankung. Dieses muss dem Patienten unbedingt vermittelt werden, wobei **psychoedukative Gruppen** eine wichtige Rolle spielen. Nur wer seine Krankheit und ihre Risiken versteht, wird sich auch in der Medikamenteneinnahme als zuverlässig erweisen. Zur Durchführung psy-

choedukativer Gruppen existieren verschiedene Manuale. Je nach den örtlichen Gegebenheiten und Möglichkeiten können sich Gruppen relativ kompakt z. B. über zwölf Sitzungen im wöchentlichen Abstand erstrecken, sie können den Patienten aber auch längerfristig, etwa mit wöchentlichen Sitzungen über ein halbes Jahr begleiten. Nicht selten entstehen aus diesen langfristigen psychoedukativen Gruppen heraus in der Fortführung neue Selbsthilfegruppen, deren Wichtigkeit für die langfristige Behandlung bipolarer Störungen nicht unterschätzt werden darf. Den unmittelbaren positiven Einfluss solcher psychoedukativer Gruppen auf die Rückfallrate konnte eine Studie von Colom et al. (2003) deutlich demonstrieren.

Bei der Behandlung bipolarer Störungen darf eine Personengruppe nicht übersehen werden, nämlich die **Angehörigen**. Einerseits betreffen die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung zumeist die ganze Familie; Resignation bis hin zu Depressionen sind bei Angehörigen nicht selten. Andererseits kann aber auch ein positives und verständnisvolles Familienklima den Patienten selbst wesentlich stabilisieren. Daher gehört es zu jedem modernen Behandlungskonzept, auch für die Angehörigen von Patienten psychoedukative Gruppen anzubieten. In vielen Orten entstehen außerdem Selbsthilfegruppen für Angehörige psychisch Erkrankter, in manchen Fällen bereits speziell auch für Angehörige bipolar Erkrankter. Ein aktueller Überblick über die verschiedenen **Selbsthilfeangebote** in Deutschland vermittelt die Deutsche Gesellschaft für bipolare Störungen e.V. (*www.DGBS.de*).

Box

Die umfassende Behandlung eines bipolar Erkrankten kann nur in einer integrierten Behandlung mit den Elementen Psychopharmakotherapie, Psychoedukation und weiterführenden psychotherapeutischen Maßnahmen bestehen.

Dabei bedingen die Therapiemaßnahmen ihren Erfolg wechselseitig. Nur eine suffiziente Psychopharmakotherapie kann den Patienten oft überhaupt in einen Zustand versetzen, von einer psychoedukativen Gruppe oder einer Psychotherapie profitieren zu können; umgekehrt kann ihm nur durch Psychoedukation das Verständnis für die Notwendigkeit einer Fortführung seiner Psychopharmakotherapie vermittelt werden. Gleichzeitig kann eine entsprechende Psychotherapie Risikofaktoren für einen Krankheitsrückfall gemeinsam mit dem Patienten herausarbeiten und sie unter Kontrolle bringen.

Literatur

Adli M, Rush AJ, Moller HJ, Bauer M (2003) Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. Pharmacopsychiatry 36(Suppl 3): S222–S229

Altshuler L, Suppes T, Black D et al (2003) Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. Am J Psychiatry 160: 1252–1262

American Psychiatric Association (1996) Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Hogrefe, Göttingen

Angst J (1981) Course of affective disorders. In: van Praag HM, Lader HM, Rafaelson OJ, Sachar EJ (eds), Handbook of biological psychiatry. Marcel Dekker, New York, pp 225–242

Angst J, Gamma A (2002) A new bipolar spectrum concept: a brief review. Bipolar Disord 4 Suppl 1): 11–14

Baldessarini RJ, Tondo L (2003) Suicide risk and treatments for patients with bipolar disorder. JAMA 290: 1517–1519

Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Rudas N (1997) Reduced morbidity after gradual discontinuation of lithium treatment for bipolar I and II disorders: a replication study. Am J Psychiatry 154: 551–553

Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J (1999) Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. J Clin Psychiatry 60: 77–84

Battaglia J (2005) Pharmacological management of acute agitation. Drugs 65: 1207–1222

Bauer MS, Whybrow PC (1990) Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. Arch Gen Psychiatry 47: 435–440

Berrettini WH (2000) Genetics of psychiatric disease. Annu Rev Med 51: 465–479

Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al (2000) A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry 57: 481–489

Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ (1993) Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. J Clin Psychiatry 13: 280–283

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd G, for the Lamictal 602 Study Group (1999) A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. J Clin Psychiatry 60: 79–88

Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL et al (2000) A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. J Clin Psychiatry 61: 841–850

Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ et al (2005) A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry 162: 2152–2161

Carlson GA, Meyer SE (2000) Bipolar disorder in youth. Curr Psychiatry Rep 2: 90–94

Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A et al (2003) A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Arch Gen Psychiatry 60: 402–407

Coryell W, Endicott J, Maser JD, Mueller T, Lavori P, Keller M (1995) The likelihood of recurrence in bipolar affective disorder: the importance of episode recency. J Affect Disord 33: 201–206

DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM et al (2006) A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45: 305–313

DHEW (1979) Medical Practice Project: a state of the science report for the office of the assistant secretary for the US Department of Health, Education and Welfare. Policy Research, Baltimore, MD

Dunner DL, Fieve RR (1974) Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. Arch Gen Psychiatry 30: 229–233

Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, Calabrese JR (2001) Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. Bipolar Disord 3: 202–210

Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ (1993) Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. J Affect Disord 27: 139–145

Frazier JA, Biederman J, Tohen M et al (2001) A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 11: 239–250

Geddes J (2003) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet 361: 799–808

Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM (2003) Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 361: 653–661

Geislinger R, Grunze H (2002) Bipolare Störungen (manisch-depressive Erkrankungen): Ratgeber für Betroffene und Angehörige. BoD GmbH, Norderstedt

Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM (2004) Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry 161: 1537–1547

Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C (1995) Relapse and impairment in bipolar disorder. Am J Psychiatry 152: 1635–1640

Gonzalez-Pinto A, van Os J, Perez de Heredia JL et al (2003) Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. Schizophr Res 61: 157–162

Grunze H, Scharfetter J (2003) Elektrokonvulsionstherapie der manischen Episode im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung. In: Baghai T, Frey R, Kasper S, Möller H-J (Hrsg) Klinische und wissenschaftliche Aspekte der Elektrokonvulsionstherapie. Springer, Wien

Grunze H, Kasper S, Goodwin G et al, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2002) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part I: Treatment of Bipolar Depression. World J Biol Psychiatry 3: 115–124

Han C, Lee MS, Pae CU, Ko YH, Patkar AA, Jung IK (2007) Usefulness of long-acting injectable risperidone during 12-month maintenance therapy of bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31(6): 1219–1223

Hirschfeld RM (2004) Bipolar depression: the real challenge. Eur Neuropsychopharmacol 14(Suppl 2): S83–S88

Hlastala SA, Frank E, Mallinger AG, Thase ME, Ritenour AM, Kupfer DJ (1997) Bipolar depression: an underestimated treatment challenge. Depress Anxiety 5: 73–83

James AC, Javaloyes AM (2001) The treatment of bipolar disorder in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry 42: 439–449

Johnstone,EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DG (1988) The Northwick Park »functional« psychosis study: diagnosis and treatment response. Lancet 2: 119–125

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al (2002) The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 59: 530–537

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al (2003) A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. Arch Gen Psychiatry 60: 261–269

Keck PE, Taylor VE, Tugrul KC, McElroy SL, Bennett JA (1993) Valproate treatment of panic disorder and lactate-induced panic attacks. Biol Psychiatry 33: 542–546

Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM et al (1998) 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. Am J Psychiatry 155: 646–652

Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Luther JF, Houck PR, Swartz HA, Mallinger AG (2000) Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states. Acta Neuropsychiatrica 12: 3–114

Kupka RW, Nolen WA, Altshuler LL et al (2001) The Stanley Foundation Bipolar Network. 2. Preliminary summary of demographics, course of illness and response to novel treatments. Br J Psychiatry Suppl 41: s177–s183

Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM et al (2005) Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. Am J Psychiatry 162: 1273–1280

Lam DH, Watkins ER, Hayward P et al (2003) A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. Arch Gen Psychiatry 60: 145–152

Leverich GS, Post RM (1996) Life charting the course of bipolar disorder. Curr Rev Mood Anxiety Disord 1: 48–61

Licht RW, Gouliaev G, Vestergaard P, Frydenberg M (1997) Generalisability of results from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. Br J Psychiatry 170: 264–267

Lum M, Fontaine R, Elie R (1990) Divalproex sodium's antipanic effect in panic disorder. A placebo-controlled study. Biol Psychiatry 27: 279

McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T et al (2001) Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 158: 420–426

McElroy SL, Suppes T, Keck PE et al (2005) Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial. J Clin Psychiatry 66: 617–624

McElroy SL, Frye MA, Altshuler LL et al (2007) A 24-week, randomized, controlled trial of adjunctive sibutramine versus topiramate in the treatment of weight gain in overweight or obese patients with bipolar disorders. Bipolar Disord 9: 426–434

Möller H-J, Grunze H (2000) Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 250: 57–68

Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, Kasper S, Nemeroff C, Swann A, Zajecka J (2000) Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. J Affect Disord 59(Suppl): 39–56

Morselli P, Elgie R, Cesana B (2004) GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. Bipolar Disord 6: 487–497

Nolen WA, Knoppert-van der Klein EAM, Bouvy PF, Honig A, Klompenhouwer JL, De Wit A, Ravelli DP (2001) Richtlijn bipolaire stoornissen. Boom, Amsterdam

Okuma T (1993) Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. Neuropsychobiology 27: 138–145

Padberg F, Möller H-J (2003) Repetitive transcranial magnetic stimulation: does it have potential in the treatment of depression? CNS Drugs 17: 383–403

Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW et al (1999) Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 19: 341–348

Pande AC, Pollack MH, Crockatt J et al (2000) Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. J Clin Psychopharmacol 20: 467–471

Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, George MS, Marangell LB (1993) Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. Psychiatry Res 49: 257–272

Pfäfflin M, May TW (2002) Kosten von bipolaren Störungen. In: Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. (DGBS e.V.) (Hrsg) Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland. Conference Point Verlag, Hamburg, S 111–119

Runge C, Grunze H (2004) Jährliche Krankheitskosten bipolarer Störungen in Deutschland. Nervenarzt 75: 896–903

Sachs GS, Koslow CL, Ghaemi SN (2000) The treatment of bipolar depression. Bipolar Disord 2: 256–260

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al (2007) Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 356: 1711–1722

Scott J, Pope M (2002) Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. J Clin Psychiatry 63: 384–390

Severus E, Grunze H (2003) Bipolare Mischzustände – diagnostische und therapeutische Herausforderung. PPT 10: 87–93

Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, West SA (1996) Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. Am J Psychiatry 153: 674–676

Swann AC, Bowden CL, Morris D et al (1997) Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. Arch Gen Psychiatry 54: 37–42

The World Health Organisation (2002) The World Health Report 2001, Mental Health: New understanding, new hope. Chapter 2: Burden of mental and behavioural disorder. http://www.who.int/whr/2001/main/en/pdf/GGTSPU-1368-326547-DAT/chapter2.en.pdf

Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR et al (2006) Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. Br J Psychiatry 189: 515–519

UK ECT Review Group (2003) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet 361: 799–808

Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M (2002a) A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. J Clin Psychiatry 63: 508–512

Vieta E, Parramon G, Padrell E et al (2002b) Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. Bipolar Disord 4: 335–340

Vieta E, Calabrese JR, Hennen J et al (2004) Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. J Clin Psychiatry 65: 1420–1428

Vieta E, Calabrese J, Goikolea J, Raines S, Macfadden W (2007) Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord 9: 413–425

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW (1988) Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. Am J Psychiatry 145: 179–184

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ et al (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA 276: 293–299

Yatham LN (2003) Acute and maintenance treatment of bipolar mania: the role of atypical antipsychotics. Bipolar Disord 5(Suppl 2): 7–19

42 Angststörungen

Rainer Rupprecht und Hans-Jürgen Möller

Angst gehört zu den so genannten **Primäremotionen** und beinhaltet eine affektive, eine körperperzeptive sowie eine kognitive Komponente. In phänomenologischer Hinsicht äußert sich Angst auf einer kognitiven Ebene, auf der Verhaltensebene sowie auf der physiologischen Ebene. Angst ist ein normalpsychologisches Phänomen, welches zu einer risikobewussten Auseinandersetzung mit der Umwelt und zum adäquaten Umgang mit objektiven Gefahren beiträgt. Angst als psychopathologisches Phänomen hingegen ist durch folgende Kriterien charakterisiert (Langs u. Zapotoczky 1995):
- Die Angstreaktion ist der Situation unangemessen.
- Die Angstreaktionen sind überdauernd (Chronizität).
- Das Individuum hat keine Möglichkeit der Erklärung, Reduktion oder Bewältigung der Angst.
- Es kommt zu einer (massiven) Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Angst kommt bei einer Vielzahl von neuropsychiatrischen Krankheiten vor. Sowohl organisch bedingte psychische Störungen können mit Angstsymptomen unterschiedlichster Ausprägung einhergehen als auch endogene Psychosen, Angsterkrankungen, Anpassungsstörungen sowie Persönlichkeitsstörungen.

42.1 Angsterkrankungen: Überblick

42.1.1 Definition und Einteilung

Nach ICD-10 werden die Panikstörung mit und ohne Agoraphobie, die generalisierte Angststörung, die soziale Phobie sowie spezifische (isolierte) Phobien einschließlich entsprechender Mischbilder unter den Angststörungen bzw. phobischen Störungen subsumiert, während die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) den Anpassungsstörungen zuzurechnen ist.

Eine detaillierte Beschreibung der Psychopathologie sowie des Verlaufs der einzelnen Angststörungen ist entsprechenden Lehrbüchern der Psychiatrie zu entnehmen (Kapfhammer 2000; Langs u. Zapotoczky 1995; Kasper u. Möller 1995). Im Folgenden wird nur eine kurze Darstellung der wesentlichen Charakteristika der einzelnen Krankheitsbilder wiedergegeben sowie ihre Klassifikation nach ICD-10 und DSM IV.

Panikstörung. Eine Panikstörung ist durch das wiederholte Auftreten von Panikattacken gekennzeichnet. Unter Panikattacken wird eine Zeitspanne intensiver Angst oder des Unbehagens verstanden, welche mit mindestens vier von 14 körperlichen oder psychischen Symptomen (13 nach DSM IV) einhergeht. Üblicherweise erreicht eine Panikattacke ihr Maximum innerhalb von 10 min und dauert ca. 30–45 min an. Häufig fürchtet der Patient, an einer ernsthaften körperlichen Erkrankung, z. B. an einem Myokardinfarkt, zu leiden.

Agoraphobie. Etwa zwei Drittel aller Patienten mit Panikstörung leiden ebenfalls an einer Agoraphobie. Diese ist als Furcht vor Plätzen oder Situationen, aus welchen ein Entkommen nur schwer möglich ist oder in welchen für den Fall des Auftretens einer unerwarteten Panikattacke Hilfe nicht ohne weiteres verfügbar ist, definiert. Solche Situationen schließen z. B. das Verweilen in einer Menschenmenge, das Anstehen in einer Schlange, das alleinige Verlassen des Hauses oder der Wohnung, das Benutzen öffentlicher Verkehrsmittel oder des Autos etc. ein. Solche Situationen werden häufig vermieden oder nur unter großem Stress ertragen.

Generalisierte Angststörung. Die Hauptcharakteristika der generalisierten Angststörung sind exzessive Ängstlichkeit und Besorgtheit. Die Patienten leiden sowohl unter somatischen Angstsymptomen als auch unter Unruhe, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Muskelverspannungen, Schlafstörungen sowie erhöhter Müdigkeit und Erschöpfbarkeit. Gelegentlich befürchten die Patienten, dass sie selbst oder ein Verwandter in Kürze ernsthaft krank oder einen Unfall erleiden würden.

Spezifische Phobien. Spezifische Phobien sind durch die exzessive oder irrationale Furcht vor spezifischen Objekten oder Situationen gekennzeichnet, z. B. Angst vor dem Fliegen, Höhenangst, Angst vor bestimmten Tieren, Angst, Blut zu sehen etc.

Soziale Phobie. Die soziale Phobie ist durch die ausgeprägte, andauernde und irrationale Furcht gekennzeichnet, beobachtet oder hinsichtlich des sozialen Auftretens oder sozialer Interaktionen durch andere negativ beurteilt zu werden. Sie ist mit somatischen und kognitiven Symptomen assoziiert. Die angstauslösenden Situationen werden vermieden oder unter großer Ängstlichkeit und/oder Stress ertragen. Solche Situationen schließen beispielsweise die Angst des Sprechens in der Öffentlichkeit ein, die Kontaktaufnahme mit unbekannten Personen oder die Möglichkeit der Beurteilung durch andere.

42.1.2 Epidemiologie

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Die Einjahresprävalenz für Angsterkrankungen wird zwischen 12,6% und 17,2% angegeben. Die Lebenszeitprävalenz der einzelnen Angststörungen (Perkonigg u. Wittchen 1995) ist in Abb. 42.1 wiedergegeben. Patienten mit Angststörungen nehmen häufig medizinische Notdienste in Anspruch und weisen ein hohes Risiko für Suizidversuche und Substanzmissbrauch auf

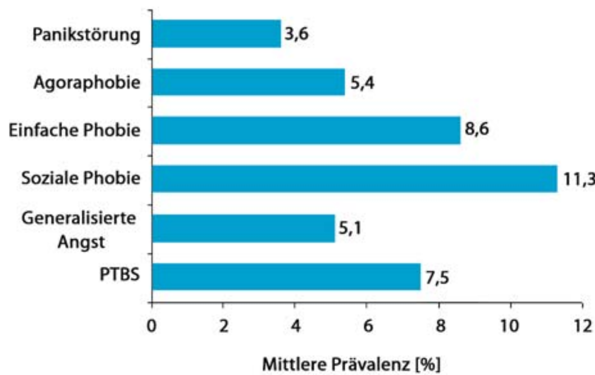


Abb. 42.1. Prävalenz von Angststörungen. *PTBS* posttraumatische Belastungsstörung

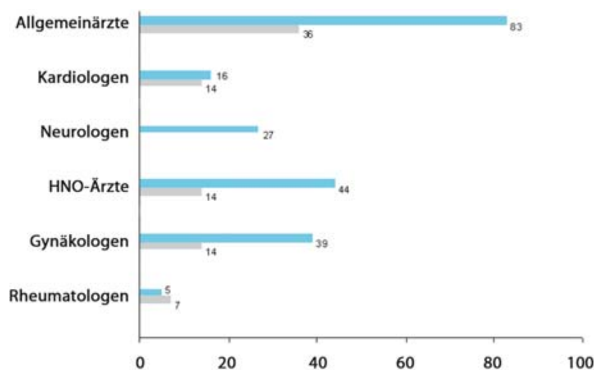


Abb. 42.2. Häufigkeit aufgesuchter Ärzte von Patienten mit Panikstörung. *Blaue Balken:* Patienten mit Panikstörung, *graue Balken:* Vergleichsgruppe

(Bandelow et al. 2002). Angststörungen werden häufig nicht direkt diagnostiziert (Sartorius et al. 1996). Nicht selten dauert es Jahre bis zur Stellung der richtigen Diagnose (Boerner u. Möller 1996). Ferner ist bemerkenswert, dass Patienten mit Angststörungen häufig nicht zuerst Psychiater, Nervenärzte oder psychiatrisch geschulte Ärzte aufsuchen, sondern in erster Linie Allgemeinärzte, Gastroenterologen etc. Die Häufigkeit der aufgesuchten Ärzte für Patienten mit Panikstörung ist in Abb. 42.2 dargestellt (Kennedy u. Schwab 1997).

42.2 Behandlungsmöglichkeiten von Angststörungen

42.2.1 Nichtpharmakologische Behandlungsmöglichkeiten

Für die Therapie von Angsterkrankungen stehen sowohl psychotherapeutische als auch pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Dabei sollten psychotherapeutische und pharmakologische Maßnahmen nicht als gegensätzliche Pole verstanden werden. Idealerweise werden sie im Sinne eines **multimodalen Behandlungskonzepts** kombiniert.

Während es vertretbar ist, leichte bis mittelschwere Angsterkrankungen ausschließlich psychotherapeutisch zu behandeln, sollten bei stark ausgeprägten Krankheitssymptomen bzw. einer Chronifizierung des Krankheitsbildes auf jeden Fall auch Psychopharmaka zum Einsatz kommen (Boerner u. Möller 1996). Auch eine primär psychopharmakologische Therapie von Angsterkrankungen hat ihre Berechtigung, allerdings muss diese zumindest psychoedukative und verhaltenstherapeutische Elemente mit einschließen, um dem Patienten ein adäquates Rezept seiner Erkrankung zu vermitteln und einen dauerhaften Therapieerfolg zu gewährleisten (Boerner u. Möller 1996). Hinsichtlich der psychotherapeutischen Verfahren bei Angsterkrankungen, z. B. bei der Panikstörung, ist die Wirksamkeit der **kognitiven Verhaltenstherapie** am besten (Foa et al. 2002) belegt. Da im vorliegenden Kapitel die Pharmakotherapie von Angststörungen dargestellt werden soll, sei an dieser Stelle bezüglich einer detaillierteren Darstellung der Psychotherapie bei Angsterkrankungen auf einschlägige Übersichtsarbeiten verwiesen (Foa et al. 2002; Fedoroff u. Taylor 2001).

Immer wieder wird die Frage gestellt, inwieweit eine kombinierte psychotherapeutische und psychopharmakologische Behandlung einer ausschließlichen Psychopharmakotherapie oder Pharmakotherapie überlegen ist. In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse konnte keine generelle Überlegenheit oder Unterlegenheit der Kombination von Psychotherapie und Psychopharmakotherapie gegenüber der kognitiven Verhaltenstherapie alleine bei Patienten mit sozialer Phobie und generalisierter Angsterkrankung festgestellt werden (Foa et al. 2002). Hingegen fanden sich Hinweise für eine mögliche Überlegenheit dieser Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie; allerdings stehen zur Analyse dieses Sachverhalts nur wenige Studien zur Verfügung (Foa et al. 2002). Bei der Panikstörung hingegen gibt es möglicherweise eine Überlegenheit der Kombinationsbehandlung gegenüber einer alleinigen Behandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie; allerdings war überraschenderweise das Rückfallrisiko nach Therapieende bei Patienten, welche eine Kombination von kognitiver Verhaltenstherapie und Psychopharmaka erhielten, größer als bei Patienten, die ausschließlich mit kognitiver Verhaltenstherapie behandelt wurden (Foa et al. 2002).

Insofern erscheint es durchaus gerechtfertigt, unkomplizierte Angsterkrankungen primär psychotherapeutisch oder psychopharmakologisch zu behandeln, je nach Verfügbarkeit von Therapieangeboten, Präferenz und Introspektionsfähigkeit des Patienten, Kostengesichtspunkten, etc., während die kombinierte Behandlung mit Psychotherapie und Pharmakotherapie komplizierteren Fällen mit ausgeprägter Symptomatik bzw. Neigung zu Chronizität vorbehalten sein sollte.

42

42.2.2 Pharmakotherapie

Mittlerweile steht eine Reihe von Psychopharmaka für die Behandlung von Angststörungen zur Verfügung. **Leitlinien** für die Psychopharmakotherapie von Angststörungen wurden sowohl von der *American Psychiatric Association* (APA 1998) sowie von der *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) kürzlich erstellt (Bandelow et al. 2002).

Da eine Reihe von Psychopharmaka bei verschiedenen Angsterkrankungen wirksam sind, wird im Folgenden erst eine Einführung über die zur Verfügung stehenden anxiolytisch wirksamen Medikamente gegeben, therapeutische Besonderheiten bei den einzelnen Angsterkrankungen werden in einem weiteren Abschnitt gesondert dargestellt. An dieser Stelle kann nur ein Überblick über die klinische Pharmakologie der verschieden anxiolytisch wirksamen Psychopharmaka gegeben werden, weitere Einzelheiten sind anderen Kapiteln dieses Handbuchs (▶ Kap. 27, 30) zu entnehmen. Eine Übersicht über einige wichtige Eigenschaften von in der Angsttherapie eingesetzten Medikamenten ist in Tab. 42.1 dargestellt.

Benzodiazepine

Benzodiazepine wirken über γ-Aminobuttersäure-Rezeptoren vom Typ A (**GABA$_A$-Rezeptoren**), welche zur Familie der ligandengesteuerten Ionenkanäle gehören und beträchtliche Homologien mit nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, Glycinrezeptoren sowie dem Serotonin-Typ-3-Rezeptor aufweisen. In der Regel bestehen GABA$_A$-Rezeptoren aus fünf Untereinheiten, zumeist aus Untereinheiten vom α-, β-, und γ-Typ, welche einen funktionsfähigen Ionenkanal bilden. Die einzelnen Untereinheiten von GABA$_A$-Rezeptoren beinhalten vier transmembranäre Domänen, welche den Chloridionenkanal bilden. Am GABA$_A$-Rezeptor greifen eine Reihe unterschiedlicher Substanzklassen an, so z. B. Agonisten für die GABA-Bindungsstelle und allosterische Modulatoren wie z. B. Benzodiazepine (Abb. 42.3) (Rupprecht u. Zwanzger 2003).

Die differenzielle Pharmakologie von Benzodiazepinen wird im Wesentlichen durch **Variationen in der α-Untereinheit** bestimmt. Derzeit können insgesamt sechs α-Untereinheiten unterschieden werden (α_1–α_6). Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass die Bindung an die verschiedenen Untereinheiten jeweils mit unterschiedlichen Effekten verknüpft ist, je nachdem, ob anxiolytische, antikonvulsive, sedative oder andere Effekte im Vordergrund stehen. So bindet Diazepam beispielsweise an α_1-, α_2-, α_3- und α_5-Ketten mit beträchtlicher Affinität, während das Imidazopyridin Zolpidem jedoch kaum an α_5-Untereinheiten binden kann. Eine differenzielle Wirkung von Benzodiazepinen an GABA$_A$-Rezeptoren wird z. T. durch eine einzelne Aminosäure bestimmt. GABA selbst besitzt eine eigene Bindungsstelle, die durch Muscimol markiert werden kann und vermutlich auf der β-Untereinheit lokalisiert ist. Die **Benzodiazepinbindungsstelle** liegt wahrscheinlich auf einer α-Untereinheit, allerdings ist die Präsenz einer γ-Untereinheit von grundlegender Bedeutung für die Bindung von Benzodiazepinen an den Rezeptor (Rupprecht u. Zwanzger 2003).

Die klinische **Wirksamkeit** von Benzodiazepinen bei verschiedenen Angsterkrankungen, wie z. B. der Panikstörung, der generalisierten Angststörung und der sozialen Phobie, wurde in vielen kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen (Ballenger et al. 1988; Gorman 2002; Blanco et al. 2002). Unbestrittene Vorteile von Benzodiazepinen sind der rasche Wirkungseintritt nach oraler und parenteraler Gabe, die gute anxiolytische Wirksamkeit sowie die relativ geringe Toxizität. Nachteile sind **Nebenwirkungen** wie Sedierung, Muskelrelaxation, Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit sowie v. a. bei längerfristiger Gabe die Gefahr der Entwicklung von To-

Tab. 42.1. Eigenschaften von häufig eingesetzten Anxiolytika

	TZA	β-Blocker	SSRI/ SNRI	BZD
Wirksamkeit	++		+++	+++
Wirklatenz		+		+++
Sedation	++			++
Aktivierung			++	
Einmaldosis	+	+	+++	
Gefahr der Überdosierung	++	++		
Nebenwirkungen	+++	++	+	+
Abhängigkeitspotenzial				+++

TZA trizyklische Antidepressiva, *SSRI* selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, *SNRI* selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, *BZD* Benzodiazepine

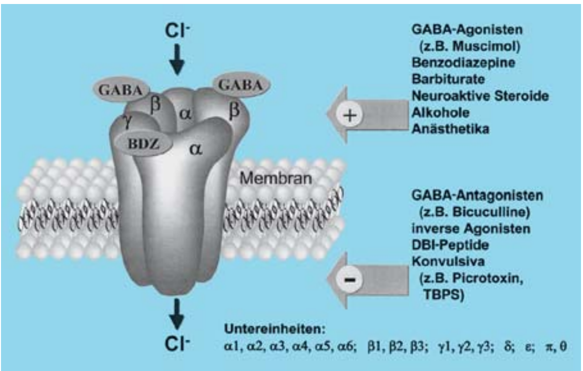


Abb. 42.3. Pharmakologie von GABA$_A$-Rezeptoren. *DBI diazepam binding inhibitor*, *TBPS t*-Butylbicyclophosphorothionat

leranzeffekten bis hin zur möglichen Abhängigkeit. Insofern sollten Benzodiazepine in der Regel nicht länger als 4–6 Wochen verschrieben werden.

Insbesondere bietet es sich an, Benzodiazepine in **Kombination mit Antidepressiva** während der ersten Behandlungswochen einzusetzen, bis eine anxiolytische Wirkung von Antidepressiva sichtbar wird (Goddard et al. 2001a; Rupprecht u. Zwanzger 2003; Gorman 2002; Blanco et al. 2002). Bei Patienten mit therapieresistenten Angststörungen oder bei Patienten, welche andere Anxiolytika wie z. B. Antidepressiva aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen, kann jedoch u. U. auch eine längerfristige Behandlung mit Benzodiazepinen notwendig sein (Bandelow et al. 2002).

Neue Perspektiven in der Pharmakologie der Benzodiazepinbindungsstelle

Mittels sog. Knock-out- bzw. Knock-in-Techniken konnte die physiologische Bedeutung verschiedener $GABA_A$-Rezeptoruntereinheiten für die Wirkung von Benzodiazepinen in vivo weiter charakterisiert werden. So war es möglich, durch gezielte Mutation der α_1-Untereinheit durch Austausch des Histidins durch Arginin an der Position 101 Mäuse zu generieren, bei welchen die anxiolytischen und muskelrelaxierenden Wirkungen von Diazepam erhalten sind, die sedativen, amnestischen und antikonvulsiven Eigenschaften von Diazepam hingegen ausgeschaltet wurden (Möhler et al. 2002). Die **Untersuchung transgener Mäuse** konnte zeigen, dass die Sedation durch Benzodiazepine über die α_1-Untereinheit vermittelt wird. Auch die Amnesie, welche durch Benzodiazepine hervorgerufen wird, ist im Bereich der α_1-Untereinheit anzusiedeln. Kürzlich konnte auch der für die anxiolytische Wirkung von Benzodiazepinen verantwortliche Subtyp identifiziert werden. Im Gegensatz zur Sedation ist für die anxiolytische Wirkung von Benzodiazepinen nicht die α_1-, sondern die α_2-Untereinheit verantwortlich (Möhler et al. 2002). Auch die durch Benzodiazepine vermittelte Muskelrelaxation ist überwiegend im Bereich der α_2-Untereinheit anzusiedeln (Möhler et al. 2002).

Box

Die transgenen Mausmodelle eröffnen neuartige Perspektiven für die Weiterentwicklung der Pharmakologie von Benzodiazepinen, indem neuartige Liganden für die Benzodiazepinbindungsstelle mit einer Spezifität für bestimmte Subtypen entwickelt werden können, die ganz gezielt bestimmte erwünschte Eigenschaften von Benzodiazepinen entfalten können, während sie unerwünschte Nebenwirkungen u. U. vermissen lassen.

Auch für **Partialagonisten** an der Benzodiazepinbindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors wird ein anxiolytisches Wirkpotenzial bei verhältnismäßig geringen sedierenden Effekten und geringerem Abhängigkeitspotenzial diskutiert. In diesem Zusammenhang wurde die Wirkung des Cyclopyrrolonderivats Pagoclone bei Patienten mit Panikstörung untersucht. Im Rahmen einer randomisierten, plazebokontrollierten Cross-over-Studie kam es unter Pagoclone zu einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit von Panikattacken (Sandford et al. 2001). Die Nebenwirkungen, wie z. B. Sedierung und Entzugsphänomene, unterschieden sich hierbei nicht von Plazebo. Insofern stellen auch Partialagonisten an der Benzodiazepinbindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors eine interessante Option für die Generierung neuartiger Anxiolytika dar.

Trizyklische Antidepressiva

Bereits lange bekannt ist die klinische Wirksamkeit von Antidepressiva bei verschiedenen Angsterkrankungen (APA 1998; Bandelow et al. 2002). Insbesondere für **Imipramin** und **Clomipramin** (Zitrin et al. 1980; Cassano et al. 1988) gibt es eine Reihe kontrollierter Studien. Vor allem zu Beginn der Behandlung klagen die Patienten häufig über anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Tachykardie, Hypotonie, Verstopfung etc. Hierbei gilt es zu bedenken, dass diese Nebenwirkungen von Patienten mit Angststörungen meist noch schlechter toleriert werden als von depressiven Patienten. Insofern sollte vorsichtig bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis, welche vergleichbar zu der bei depressiven Patienten ist, eindosiert werden. Analog zur Depressionsbehandlung ist auch bei der Behandlung von Angststörungen mit trizyklischen Antidepressiva die Möglichkeit einer Gewichtszunahme in Betracht zu ziehen, da auch bei Angsterkrankungen mittel- bis längerfristig behandelt werden muss. Im Vergleich zu Benzodiazepinen tritt die anxiolytische Wirkung langsamer ein, d. h., es vergehen in der Regel 2–3 Wochen, bis ein anxiolytischer Effekt sichtbar wird. Während der ersten Behandlungstage ist u. U. sogar mit einer Zunahme an Angstsymptomen und innerer Unruhe zu rechnen. Ein unbestrittener Vorteil im Vergleich zu Benzodiazepinen liegt im Fehlen eines Abhängigkeitsrisikos.

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Auch für selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) wurde eine gute anxiolytische Wirksamkeit bei verschiedenen Angsterkrankungen (Panikstörung, generalisierte Angststörung, soziale Phobie) in plazebokontrollierten Studien nachgewiesen (APA 1998; Bandelow et al. 2002; Oehrberg et al. 1995; Wade et al. 1997; Pollack et al. 2000). Im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva treten bei SSRI kaum anticholinerge Nebenwirkungen auf. Wie bei trizyklischen Antidepressiva beanspruchen SSRI einen Zeitraum von etwa 2–3 Wochen bis zum Eintreten einer anxiolytischen Wirkung. An Nebenwirkungen sind Unruhe, Agitation, Schlafstörungen und eine Zunahme von Ängstlichkeit, insbesondere zu

Beginn der Behandlung, zu nennen. Bei Männern ist an das Auftreten sexueller Funktionsstörungen insbesondere bei mittel- bis längerfristiger Behandlung zu denken.

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) wie z. B. **Venlafaxin** haben sich in mehreren kontrollierten Studien als gut wirksam bei der generalisierten Angststörung erwiesen (Gorman 2002; Davidson 2001; Rickels et al. 2000b). Anticholinerge Nebenwirkungen sind seltener als bei trizylischen Antidepressiva, können jedoch vorkommen. Insbesondere zu Beginn der Behandlung müssen Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Schlafstörungen in Betracht gezogen werden. Mit einer Wirklatenz von 2–3 Wochen bis zum Eintreten einer anxiolytischen Wirkung ist zu rechnen.

Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva

Für **Mirtazapin** als Prototyp eines noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressivums (NaSSA) gibt es zwar noch keine plazebokontrollierten Studien bei Angsterkrankungen, offene Studien deuten jedoch auf eine Wirksamkeit beispielsweise bei der Panikstörung hin (Carli et al. 2002). Möglicherweise tritt eine anxiolytische Wirkung schon innerhalb einer Woche ein (Carli et al. 2002); weitere plazebokontrollierte Studien sind jedoch erforderlich, um die anxiolytische Wirkung von Mirtazapin zu bestätigen. An Nebenwirkungen sind beispielsweise eine Sedation, insbesondere zu Beginn der Behandlung, sowie das gelegentliche Auftreten von Ödemen zu nennen.

Irreversible Monoaminoxidase-Hemmer

Eine klinische Wirksamkeit des irreversiblen Monoaminoxidasehemmers (MAOI) **Phenelcin** wurde bei der Panikstörung und der sozialen Phobie in kontrollierten Studien nachgewiesen (Blanco et al. 2002; Versiani et al. 1988; Liebowitz et al. 1988). Wegen der möglichen schweren Nebenwirkungen, so z. B. des gelegentlichen Auftretens von hypertensiven Krisen und der Notwendigkeit des Einhaltens einer tyraminfreien Diät, sollten MAOI nur als **Mittel zweiter Wahl** bei Vorliegen von Therapieresistenz verwendet werden.

Reversible Hemmer der Monoaminoxidase Typ A

Eine Wirksamkeit für den reversiblen Hemmer der Monoaminoxidase Typ A (RIMA) **Moclobemid** konnte bei Patienten mit sozialer Phobie in zwei plazebokontrollierten Studien nachgewiesen werden, in anderen Studien fand sich jedoch keine Überlegenheit gegenüber Plazebo bzw. zeigten sich nur geringfügige Effekte (Blanco et al. 2002; Versiani et al. 1992). Bei der Panikstörung liegen ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse vor (Bandelow et al. 2002). Im Gegensatz zu den MAOI besteht bei den RIMA die Gefahr der Entwicklung hypertensiver Krisen nicht, und das Einhalten einer tyraminfreien Diät ist daher auch nicht erforderlich.

5-HT$_{1A}$-Rezeptoragonisten

Eine Wirksamkeit für den 5-HT$_{1A}$-Agonisten **Buspiron** bei Patienten mit generalisierter Angststörung wurde in einigen plazebokontrollierten Studien gezeigt (Gorman 2002; Davidson 2001). Es gibt jedoch keine Hinweise für eine Wirksamkeit von Buspiron bei anderen Angsterkrankungen. Für **Gepiron**, ein Analogon von Buspiron, wurde eine klinische Wirksamkeit in plazebokontrollierten Doppelblindstudien bei Depressionen beschrieben (Wilcox et al. 1996).

Antihistamine

Eine Wirksamkeit für das Antihistamin **Hydroxyzin** wurde bei generalisierter Angststörung in zwei plazebokontrollierten Doppelblindstudien (Davidson 2001) beschrieben. Aufgrund der sedierenden Eigenschaften sollten Antihistaminika **nur bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit** anderer Medikamente verwendet werden. Da keine Erfahrungen hinsichtlich einer lang dauernden Behandlung vorliegen, sollte Hydroxyzin nicht länger als fünf Wochen verwendet werden (Bandelow et al. 2002).

Antipsychotika

Antipsychotika werden häufig unspezifisch zur Behandlung von Angstsyndromen eingesetzt. Wegen der Gefahr der Entwicklung von Spätdyskinesien, die insbesondere bei mittel- bis längerfristiger Therapiedauer gegeben ist, ist die Behandlung von Angsterkrankungen mit Antipsychotika als **obsolet** anzusehen. Ferner gibt es keine qualitativ hochwertigen Studien, die einen Einsatz dieser Medikamente bei Angsterkrankungen rechtfertigen.

β-Blocker

β-Blocker schwächen vegetative Begleiterscheinungen von Angst, z. B. Schwitzen, Herzrasen, Tremor etc., ab. Sie wirken jedoch nicht auf die Angstsymptomatik im engeren Sinne. Während β-Blocker zur Unterdrückung von vegetativen Symptomen häufig bei Musikern zur Bekämpfung des Lampenfiebers eingesetzt werden (Lehrer et al. 1987), haben sie sich nicht als wirksam bei der Behandlung von Angsterkrankungen erwiesen (APA 1998; Bandelow et al. 2002). Eine Ausnahme bilden Angstsyndrome, die primär auf kardiovaskulären Erkrankungen mit erhöhter Herzfrequenz, z. B. auf dem Boden eines Mitralklappenprolaps, beruhen (Zwanzger et al. 2000).

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva haben sich in vereinzelten Studien als möglicherweise anxiolytisch wirksame Substanzen erwie-

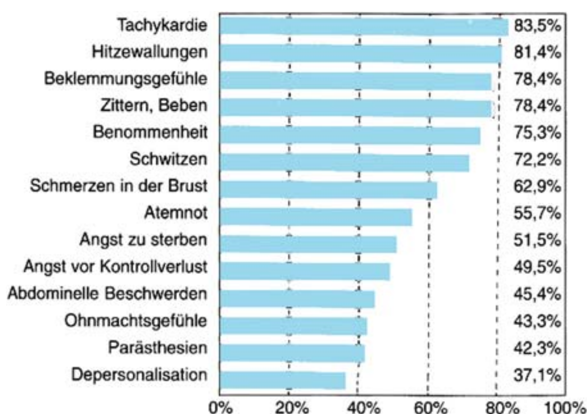
sen (Bandelow et al. 2002). Sie stellen jedoch **keine Standardtherapie** für Angsterkrankungen dar. Klinisch entwickelt wird derzeit **Pregabalin**, eine Weiterentwicklung von Gabapentin, welches möglicherweise bei der Panikstörung und der generalisierten Angsterkrankung wirksam ist (Selak 2001). Die Eignung dieser Substanz in der Differenzialtherapie einzelner Angststörungen muss jedoch noch durch weitere Studien gesichert werden.

Auch für die Antiepileptika **Vigabatrin** und **Tiagabin** (Rupprecht u. Zwanzger 2003; Zwanzger et al. 2001) wurde eine anxiolytische Wirkung auf die durch Cholecystokinintetrapeptid (CCK-4) induzierte Angst bei gesunden Probanden beschrieben. Ferner waren diese Substanzen in Fallserien auch bei Patienten mit Panikstörung wirksam (Rupprecht u. Zwanzger 2003). Diese beiden Substanzen wirken durch die Erhöhung endogener GABA, welche ihrerseits den $GABA_A$-Rezeptor über die GABA-Bindungsstelle aktiviert. Da eine Wirkung über die GABA-Bindungsstelle des $GABA_A$-Benzodiazepin-Rezeptorkomplexes bestimmte Nebenwirkungen der Benzodiazepine, so z. B. die Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung und Entzugsproblematik, vermissen lässt, stellt eine derartige GABAerge Therapiestrategie u. U. eine interessante neue therapeutische Option für die Behandlung von Angsterkrankungen dar. Die klinische Wirkung bei verschiedenen Angsterkrankungen muss jedoch erst noch durch entsprechende plazebokontrollierte Doppelblindstudien nachgewiesen werden.

42.3 Differenzielle Therapie von Angsterkrankungen

42.3.1 Panikstörung mit und ohne Agoraphobie

Eine Panikstörung ist durch das wiederholte Auftreten von **Panikattacken** gekennzeichnet. In ◘ Abb. 42.4 sind die wichtigsten Symptome, welche typischerweise während einer Panikattacke auftreten, gemäß ihrer Häufigkeit dargestellt. Zwei Drittel der Patienten mit Panikstörungen leiden auch unter Agoraphobie. Eine unzureichend behandelte Panikstörung geht für den Patienten mit erheblichem Leidensdruck einher und birgt das Risiko einer Chronifizierung. Insofern muss auch bei der Therapie der Panikstörung zwischen der **akuten Therapie** von einzelnen Panikattacken, welche in der Regel mit Benzodiazepinen erfolgt, und der **längerfristigen Therapie** hinsichtlich des Auftretens von Panikattacken, der Angst vor der Angst und des Vermeidungsverhaltens sowie einer Erhaltungstherapie nach Behandlung der akuten Krankheitsepisode unterschieden werden (Boerner u. Möller 1996).



◘ **Abb. 42.4.** Häufigkeit typischer Symptome von Panikattacken

Für die Pathophysiologie der Panikstörung kommt **$GABA_A$-Rezeptoren** eine wichtige Bedeutung zu (Rupprecht u. Zwanzger 2003). Neurophysiologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass Patienten mit Panikstörung weniger sensitiv auf zentralnervöse Effekte von Benzodiazepinen reagieren (Rupprecht u. Zwanzger 2003). Dies steht auch im Einklang mit der bekannten guten klinischen Wirksamkeit von **Benzodiazepinen**. Benzodiazepine sind hochwirksame Anxiolytika, sowohl hinsichtlich der Kupierung einer Panikattacke als auch in der Behandlung der Panikstörung (Nutt u. Malizia 2001). Erwähnenswert ist ferner, dass Patienten mit Panikstörung entweder hochpotente Benzodiazepine oder eine hohe Dosis eines Benzodiazepins benötigen (Nutt u. Malizia 2001).

Für die Applikation des Benzodiazepinantagonisten **Flumazenil** hingegen wurde eine panikauslösende Wirkung beschrieben, aus welcher die so genannte **Rezeptor-Shift-Hypothese** der Panikstörung entwickelt wurde (Nutt u. Malizia 2001). Diese Theorie geht davon aus, dass Patienten mit Panikstörung sensitiver hinsichtlich der angstauslösenden Wirkung von Benzodiazepinantagonisten bzw. inversen Agonisten (◘ Abb. 42.5) am $GABA_A$-Rezeptor reagieren. Allerdings konnte die angstauslösende Wirkung von Flumazenil in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden (Ströhle et al. 1998), sodass die Rezeptor-Shift-Hypothese noch unter Vorbehalt zu sehen ist. Auch in Bildgebungsstudien wurde bei Patienten mit Panikstörung eine verminderte Bindung von Liganden an die Benzodiazepinbindungsstelle im Ge-



◘ **Abb. 42.5.** Modulation von Angstsymptomatik durch $GABA_A$-Rezeptorliganden

42

hirn nachgewiesen (Nutt u. Malizia 2001). Ferner wurden in neueren spektroskopischen Untersuchungen bei Patienten mit Panikstörung verminderte Konzentrationen von GABA im okzipitalen Kortex im Vergleich zu gesunden Probanden ermittelt (Goddard et al. 2001b).

Benzodiazepine

Benzodiazepine sind hochwirksame Anxiolytika, sowohl hinsichtlich der Kupierung einer Panikattacke als auch in der Behandlung der Panikstörung (Rupprecht u. Zwanzger 2003). So wurde die klinische Wirksamkeit von **Alprazolam** in großen plazebokontrollierten Studien belegt (Ballenger et al. 1988; Noyes et al. 1996). In diesen Studien kam es unter Therapie mit Alprazolam innerhalb weniger Wochen zu einer deutlichen Reduzierung der Angstsymptomatik und der Anzahl von Spontanattacken. Auch für **Clonazepam** (Rosenbaum et al. 1997), **Lorazepam** (Charney u. Woods 1989) und **Diazepam** (Noyes et al. 1996) liegen kontrollierte Studien vor. Trotz der guten anxiolytischen Wirksamkeit sollten Benzodiazepine nach Möglichkeit nur 4–6 Wochen verordnet werden, da bei längerfristiger Benzodiazepingabe mit Toleranzeffekten und Entzugsproblemen bis hin zum Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung zu rechnen ist.

Trizyklische Antidepressiva

Die antipanische Wirkung von **Imipramin** (Klein 1964; Zitrin et al. 1980) sowie von **Clomipramin** (Cassano et al. 1988) wurde in verschiedenen kontrollierten Studien bestätigt. Im Vergleich zu Benzodiazepinen ist jedoch ein langsamerer Wirkungseintritt zu verzeichnen. Die empfohlenen Dosierungen liegen in einem Bereich zwischen 75 mg und 250 mg, wie auch in der Depressionstherapie üblich (Tab. 42.2). Bei der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva gilt es zu bedenken, dass Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu depressiven Patienten eher empfindlicher auf das Auftreten von beispielsweise anticholinergen Nebenwirkungen reagieren als depressive Patienten. Insofern sollte eine besonders vorsichtige Eindosierung erfolgen.

Selektive Wiederaufnahmehemmer

Mittlerweile sind SSRI Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der Panikstörung. Für eine Reihe von SSRI wurde eine anxiolytische Wirkung in plazebokontrollierten Doppelblindstudien sowie kontrollierten Studien mit Vergleichssubstanzen gezeigt. So wurde eine Wirksamkeit für **Citalopram** (Wade et al. 1997), **Fluvoxamin**, **Fluoxetin**, **Paroxetin** (Ballenger et al. 1998; Bandelow et al. 2002; den Boer u. Westenberg 1990) und **Sertralin** (Rapaport et al. 2001) nachgewiesen. Das Nebenwirkungsprofil ist generell günstiger als bei trizyklischen Antidepressiva. Allerdings muss hier insbesondere zu Beginn der Behandlung eine Zunahme der Angst- und Paniksymptomatik sowie eine mögliche Unruhe (*jitteriness*) in Betracht gezogen werden. Insofern sollte v. a. während der ersten Behandlungswochen vorsichtig eindosiert werden. Optional kommt die vorübergehende Zugabe von Benzodiazepinen in Betracht, um diese Problematik abzufedern (Abb. 42.6).

Monoaminoxidasehemmer

In den Vereinigten Staaten wird häufig **Phenelcin** als MAOI eingesetzt. Es liegt jedoch lediglich eine plazebokontrollierte Studie zu Phenelcin (Sheehan et al. 1980) vor. Hinsichtlich des RIMA **Moclobemid** ist die Datenlage uneinheitlich (Bandelow et al. 2002). Insofern sind Monoaminoxidasehemmer lediglich als **Mittel zweiter Wahl** in der Behandlung der Panikstörung anzusehen.

Weitere Substanzen

Buspiron (Sheehan et al. 1990) sowie β-Blocker haben sich als nicht genügend wirksam in der Behandlung der Panikstörung erwiesen. Hingegen gibt es Hinweise für eine Wirksamkeit von **Venlafaxin** (Pollack et al. 1996), **Reboxetin** sowie von **Mirtazapin** (Versiani et al. 2002; Carli et al. 2002). Weitere kontrollierte Studien sind jedoch er-

Tab. 42.2. Pharmakologische Optionen bei der Panikstörung

SSRI	Paroxetin Fluvoxamin Fluoxetin Sertralin Citalopram	20–60 mg 100–300 mg 10–60 mg 50–200 mg 20–60 mg
TZA	Clomipramin Imipramin	75–250 mg 75–250 mg
BZD	Alprazolam	1,5–6 mg
Mao-Hemmer	Moclobemid	300–600 mg
SNRI	Venlafaxin	37,5–225 mg

Abkürzungen Tab. 42.1

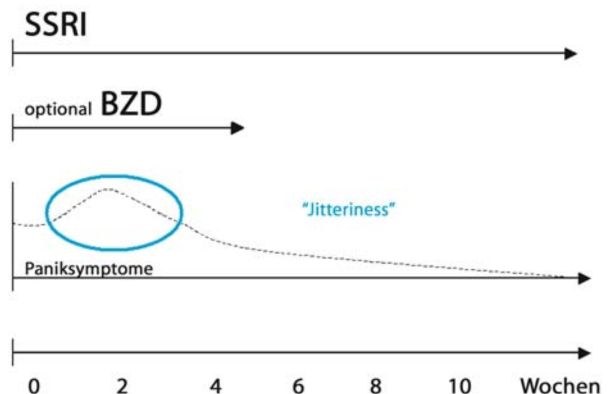


Abb. 42.6. Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit Panikstörung

forderlich, um die Wirksamkeit dieser Substanzen abzusichern und damit ihren Einsatz als Standardtherapie zu rechtfertigen. Auch für die GABAergen Antiepileptika **Vigabatrin** und **Tiagabin** (Rupprecht u. Zwanzger 2003) wird eine mögliche Wirksamkeit bei der Panikstörung diskutiert. Für diese Substanzen liegen jedoch bislang noch keine kontrollierten Studien vor.

Antipanische Substanzen im Vergleich

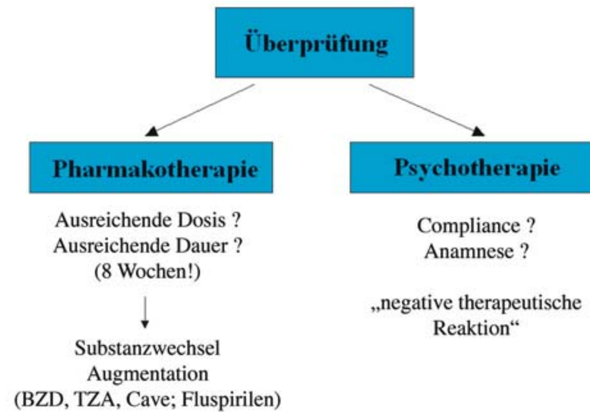
Während hinsichtlich der Wirksamkeit kein Unterschied zwischen SSRI und trizyklischen Antidepressiva bei der Panikstörung gefunden wurde, wurde in mehreren Studien das Nebenwirkungsprofil von SSRI als günstiger angesehen (Boyer 1995). Dies konnte auch in entsprechenden Metaanalysen bestätigt werden (Boyer 1995). Allerdings gibt es auch widersprüchliche Ergebnisse in Metaanalysen, die darauf hindeuten, dass möglicherweise aufgrund zu geringer Fallzahl die Verträglichkeit von SSRI zu optimistisch eingeschätzt wurde (Otto et al. 2001). Beim Vergleich von Alprazolam und trizyklischen Antidepressiva fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Therapieeffizienz bei der Panikstörung (Charney et al. 1986).

Erhaltungstherapie

Auch nach erfolgreicher pharmakologischer Behandlung einer Panikstörung ist eine längerfristige Therapie nötig, um einem Rückfall vorzubeugen. Eine Erhaltungstherapie wird in der Regel mit dem Antidepressivum in derselben Dosierung durchgeführt, mit welchem auch die zurückliegende Krankheitsepisode erfolgreich behandelt wurde. Eine Erhaltungstherapie sollte mindestens 1–2 Jahre, so z. B. 18 Monate, beanspruchen (APA 1998), danach kann ein vorsichtiger Absetzversuch unternommen werden. Möglicherweise halten die Effekte einer kognitiven Verhaltenstherapie im Rahmen einer Psychotherapie der Panikstörung längerfristig vor (Foa et al. 2002), weitere kontrollierte Studien sind jedoch erforderlich, um diesen Sachverhalt zu klären.

Therapieresistenz

Im Falle eines unzureichenden Ansprechens des Patienten auf eine Pharmakotherapie bzw. Psychotherapie sind zunächst die Diagnose, die Lebensumstände sowie die jeweiligen Therapiebausteine zu überprüfen (▣ Abb. 42.7). Die Compliance ist sowohl für die Psychotherapie als auch für die Pharmakotherapie ein wichtiger Faktor. Im Bereich der Pharmakotherapie ist auf eine ausreichende Dosis und eine ausreichende Therapiedauer von mindestens acht Wochen zu achten. Sollte bei adäquater Pharmakotherapie keine Besserung erzielt werden, kommt sowohl ein Wechsel auf ein Präparat einer anderen Substanzklasse, so z. B. von einem SSRI auf ein trizyklisches Antidepressivum, in Betracht. Unter Umständen ist auch eine Kombination verschiedener Antidepressiva, z. B. SSRI mit einem trizyklischen Antidepressivum, im Sinne einer **Augmentation** zu erwägen. Bei schweren Fällen kommt auch die Kombination von Antidepressiva mit Benzodiazepinen in Betracht. Antipsychotika, wie z. B. Flurspirilen, sollten wegen des Risikos von Spätdyskinesien zur Augmentation nicht verwendet werden.



▣ **Abb. 42.7.** Vorgehen bei Therapieresistenz

> **Box**
>
> **Allgemeine Therapierichtlinien zur Behandlung der Panikstörung**
>
> Mittel der ersten Wahl in der Pharmakotherapie der Panikstörung sind Antidepressiva der zweiten Generation. z. B. SSRI. Die Eindosierung sollte langsam erfolgen. Bezodiazepine sollten nach Möglichkeit nur in den ersten Behandlungswochen bis zum Eintritt der anxiolytischen Wirkung der Antidepressiva Verwendung finden. Neben der Psychoedukation kommt insbesondere der kognitiven Verhaltenstherapie sowie Entspannungsverfahren eine besondere Bedeutung in der Behandlung der Panikstörung zu. Die multimodale Therapie der Panikstörung sollte auch eine entsprechende Erhaltungstherapie beinhalten.

42.3.2 Generalisierte Angststörung

Die generalisierte Angststörung (GAS) ist eine chronische, die Lebensqualität beeinträchtigende Erkrankung. Sie ist durch **ausgeprägte Besorgtheit über diverse Lebensumstände** gekennzeichnet. Häufig besteht eine Komorbidität mit Depressionen, Substanzmissbrauch und anderen Angsterkrankungen (Gorman 2002; Rickels u. Rynn 2002). Derartige zusätzliche Erkrankungen maskieren häufig die zugrunde liegende generalisierte Angststörung. Aufgrund der Chronizität des Krankheitsbildes sind längerfristige Therapieansätze nötig. Unter den psychotherapeutischen Verfahren haben sich die **kognitive Therapie** und die **kognitive Verhaltenstherapie** als am besten wirk-

sam erwiesen (Gorman 2002). Aufgrund der unzureichenden Response-Raten (Gorman 2002) ist jedoch häufig eine Pharmakotherapie unverzichtbar.

Benzodiazepine

Auch bei Patienten mit GAS sind Benzodiazepine innerhalb kurzer Zeit anxiolytisch wirksam (Rickels et al. 2000a; Hoehn-Saric et al. 1988). Allerdings ist die Wirksamkeit von Benzodiazepinen in der längerfristigen Behandlung der GAS begrenzt (Rickels u. Rynn 2002; Gorman 2002). Ferner kupieren Benzodiazepine in erster Linie somatische Symptome, während die Sorgen als Kernsymptom der GAS weitgehend unbeeinflusst bleiben (Gorman 2002; Rickels u. Rynn 2002). Plazebokontrollierte Studien und Studien gegenüber einer Vergleichssubstanz liegen für **Alprazolam** und **Diazepam** vor, welche für eine Wirksamkeit von Benzodiazepinen in der Pharmakotherapie der GAS sprechen (Gorman 2002; Bandelow et al. 2002). Die Nebenwirkungen, insbesondere die Absetz- und Entzugsproblematik, sind ähnlich wie bei der Panikstörung zu bewerten. Insofern sollte die Benzodiazepinbehandlung möglichst auf einige Wochen begrenzt bleiben, und die Medikation sollte langsam ausgeschlichen werden, um Absetzprobleme möglichst zu vermeiden.

Trizyklische Antidepressiva

Auch bei der GAS haben sich trizyklische Antidepressiva in kontrollierten Studien als anxiolytisch wirksam erwiesen. So konnte ein anxiolytischer Effekt vergleichbar dem für Benzodiazepine gezeigt werden (Rickels et al. 1993; Hoehn-Saric et al. 1988). Im Hinblick auf die Beeinflussung psychischer Symptome war **Imipramin** Benzodiazepinen sogar überlegen (Rickels et al. 2000a; Hoehn-Saric et al. 1988). Auch das trizyklische Antidepressivum **Opipramol** erwies sich in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit Alprazolam als Vergleichssubstanz als anxiolytisch wirksam. Aufgrund der Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva, welche von Patienten mit GAS häufig schlecht toleriert werden, sind jedoch Substanzen mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil wünschenswert.

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Innerhalb der Gruppe der SSRI wurden insbesondere für **Paroxetin** umfangreiche plazebokontrollierte Doppelblindstudien sowie Studien mit Imipramin als Vergleichssubstanz durchgeführt (Pollack et al. 2001). Eine Besserung der Ängstlichkeit sowie des Ausmaßes der Beeinträchtigung innerhalb von acht Wochen wurde unter Therapie mit Paroxetin beschrieben (Pollack et al. 2001). Wie in der Depressionsbehandlung und der Therapie der Panikstörung wird auch in der Therapie der GAS das Nebenwirkungsprofil von SSRI günstiger eingestuft als das von trizyklischen Antidepressiva (Gorman 2002).

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Aufgrund der Bedeutung des noradrenergen und des serotonergen Systems bei Angst und Depression und der häufigen Komorbidität von GAS und depressiven Störungsbildern erscheint der Einsatz von SNRI auch bei Patienten mit GAS viel versprechend (Gorman 2002; Rickels et al. 2000b; Gelenberg et al. 2000). In der Tat ist mittlerweile der SNRI **Venlafaxin** Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der GAS. In einer achtwöchigen Studie war Venlafaxin Plazebo oder Buspiron überlegen (Davidson et al. 1999), insbesondere konnte auch ein günstiger Effekt von Venlafaxin auf psychische Symptome der GAS nachgewiesen werden. Dabei fanden sich in dieser Studie schon positive anxiolytische Effekte innerhalb einer Woche (Davidson et al. 1999). Ferner wurden für Venlafaxin günstige Effekte während einer sechsmonatigen Erhaltungstherapie beschrieben (Allgulander et al. 2001). Obwohl das Nebenwirkungsprofil von Venlafaxin in der Regel günstiger ist als das von trizyklischen Antidepressiva, müssen auch für Venlafaxin Nebenwirkungen wie Übelkeit, Benommenheit sowie mögliche anticholinerge Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Insofern sollte nach Möglichkeit die Extended-release-Formulierung von Venlafaxin verwendet werden, die mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil einhergeht.

Azapirone

Buspiron und **Gepiron** gehören zur Gruppe der Azapirone, für welche anxiolytische Eigenschaften nachgewiesen wurden (Gorman 2002; Rickels u. Rynn 2002). Buspiron wirkt in kontrollierten Studien bei Patienten mit GAS vergleichbar wie Benzodiazepine, allerdings wird die anxiolytische Wirkung frühestens nach zwei Wochen sichtbar und tritt somit langsamer ein als bei Benzodiazepinen (Jacobson et al. 1985). Auch für Gepiron wurde eine vergleichbare Wirksamkeit bei GAS beschrieben. Im Unterschied zu Benzodiazepinen wirken Azapirone in erster Linie auf psychische Angstsymptome (Rickels et al. 1997). An Nebenwirkungen treten gelegentlich Benommenheit, Kopfschmerz und Übelkeit auf (Gorman 2002). Ein Nachteil von Azapironen ist, dass sie möglicherweise bei Patienten, welche vorher auf Benzodiazepine angesprochen hatten, nicht wirksam sind (Schweizer et al. 1986). Weiterhin wirkt Buspiron nicht antidepressiv (Gorman 2002).

Weitere Substanzen

Zusätzlich zu Benzodiazepinen, Antidepressiva und Azapironen (▫ Tab. 42.3), welche zur Standardtherapie der GAS gehören, wurde auch für das Antihistamin **Hydroxyzin** eine mögliche Wirkung in plazebokontrollierten Studien postuliert (Ferreri et al. 1994). Allerdings liegen hierzu keine Dosisfindungsstudien sowie keine Langzeiterfahrungen vor. Auch für **Pregabalin** wurde eine mögliche Wirksamkeit bei Patienten mit GAS beschrieben (Selak 2001).

Tab. 42.3. Pharmakologische Optionen bei generalisierter Angststörung

Azapirone	Buspiron	20–60 mg
SNRI	Venlafaxin	37,5–225 mg
SSRI	Paroxetin	20–50 mg
TZA	Imipramin Opipramol	50–200 mg 100–200 mg
BZD	Alprazolam Lorazepam Diazepam	1,5–6 mg 2–5 mg 5–30 mg
Andere Substanzen	Hydroxyzin	50 mg

Abkürzungen Tab. 42.1

Box

Allgemeine Therapierichtlinien zur Behandlung der GAS

Innerhalb der zur Verfügung stehenden Psychopharmaka stellen der SNRI Venlafaxin sowie der SSRI Paroxetin die Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der GAS dar. Benzodiazepine sollten nach Möglichkeit nur in den ersten Behandlungswochen bis zum Eintritt der anxiolytischen Wirkung von Antidepressiva der zweiten Generation Verwendung finden. Insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie sowie Entspannungsverfahren sind geeignet, das Ansprechen auf eine Psychopharmakotherapie der GAS zu verbessern und den Therapieerfolg zu stabilisieren (Gorman 2002).

42.3.3 Spezifische Phobien

Spezifische Phobien werden selten pharmakologisch behandelt, da die spezifischen angstauslösenden Situationen oder Objekte häufig vermieden werden können, ohne dass es zu einer generellen Beeinträchtigung der Lebensqualität kommt. Üblicherweise werden Phobien mithilfe von **Expositionstherapien** behandelt (Marks 1987). Sofern Antidepressiva überhaupt zum Einsatz kommen, sollten Antidepressiva der zweiten Generation verwendet werden. In einer kleinen plazebokontrollierten Doppelblindstudie konnte eine Überlegenheit von Paroxetin gegenüber Plazebo bei spezifischen Phobien gezeigt werden (Benjamin et al. 2000).

42.3.4 Soziale Phobie

Die Symptome einer sozialen Phobie werden häufig übersehen oder als Schüchternheit fehlinterpretiert (Blanco et al. 2002; Hidalgo et al. 2001). Die Unfähigkeit, in bestimmten sozialen Situationen zurechtzukommen oder die übertriebene Furcht vor einer negativen Beurteilung durch andere führt jedoch häufig zu schwer wiegenden Beeinträchtigungen wie Arbeitsunfähigkeit, Unfähigkeit einer adäquaten Sozialisierung sowie Unfähigkeit, stabile Beziehungen aufzubauen (Blanco et al. 2002). Sowohl psychopharmakologische als auch psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung. Unter den psychotherapeutischen Verfahren haben sich die **Expositionstherapie**, die **kognitive Verhaltenstherapie** sowie eine kognitiv verhaltenstherapeutische **Gruppentherapie** am besten bewährt (Foa et al. 2002). Auch die Therapie der sozialen Phobie ist aufgrund der Neigung zur Chronizität längerfristig anzulegen.

Benzodiazepine

Im Vergleich zu anderen Angsterkrankungen, z. B. der Panikstörung, liegen nur wenige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Benzodiazepinen bei der sozialen Phobie vor. Kontrollierte Studien sind für **Clonazepam** (Davidson et al. 1993), **Alprazolam** (Gelernter et al. 1991) sowie **Bromazepam** (Versiani et al. 1997) publiziert. Die Nebenwirkungen, insbesondere die Absetz- und Entzugsproblematik, müssen wie bei der Panikstörung und der GAS in Betracht gezogen werden. Insofern sollte eine Behandlung mit Benzodiazepinen eher als **vorübergehende therapeutische Option** gesehen werden.

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Angesichts der Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit von SSRI bei Depressionen und anderen Angsterkrankungen wurden verschiedene SSRI auch bei Patienten mit sozialer Phobie untersucht. Innerhalb der Gruppe der SSRI liegen die meisten Daten zu **Paroxetin** vor (Blanco et al. 2002). In mehreren kontrollierten Studien war Paroxetin innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten Plazebo hinsichtlich der Reduktion des Scores auf der Liebowitz-Skala überlegen (Blanco et al. 2002). An Nebenwirkungen wurden Übelkeit, Benommenheit und sexuelle Funktionsstörungen berichtet (Blanco et al. 2002). Positive Studienergebnisse liegen auch für **Fluvoxamin, Sertralin, Fluoxetin** und **Citalopram** vor (Stein et al. 1999; van der Linden et al. 2000; Blanco et al. 2002). Allerdings gibt es keine Vergleichsstudien hinsichtlich der Wirksamkeit verschiedener SSRI untereinander sowie hinsichtlich der Wirksamkeit von SSRI mit nichtreversiblen MAO-Hemmern (Blanco et al. 2002). Ferner sind weitere Studien betreffend die Langzeitwirksamkeit von SSRI erforderlich, um die Rückfallrate nach Absetzen und die optimale Therapiedauer zu bestimmen.

Irreversible Hemmer der Monoaminoxidase

Bis vor kurzem wurde **Phenelcin** als die **bestmögliche pharmakologische Therapieoption** bei sozialer Phobie angesehen (Blanco et al. 2002). Die Wirksamkeit von

Phenelcin wurde in mehreren plazebokontrollierten Doppelblindstudien belegt (Versiani et al. 1992; Liebowitz et al. 1988). Phenelcin ist bei ungefähr zwei Dritteln der Patienten mit sozialer Phobie wirksam (Blanco et al. 2002). Die Dosierung sollte 60–90 mg/d betragen. Auch Tranylcypromin ist möglicherweise eine sinnvolle Therapieoption, allerdings fehlen hierzu kontrollierte Studien.

Reversible Hemmer der Monoaminoxidase

RIMA sind gegenüber MAOI von Vorteil, da sie nicht die Gefahr der Entwicklung hypertensiver Krisen mit sich bringen und insofern die Einhaltung einer tyraminfreien Diät nicht erforderlich ist. Kontrollierte Studien bei sozialer Phobie liegen zu **Moclobemid** (Versiani et al. 1992; Noyes et al. 1997) sowie **Brofaromin** (van Vliet et al. 1992) vor. Obwohl diese Studien auf eine Wirksamkeit von RIMA bei Patienten mit sozialer Phobie hindeuten, scheint die Wirksamkeit dieser Substanzklasse im Vergleich zu SSRI bzw. Phenelcin geringer ausgeprägt zu sein (van der Linden et al. 2000).

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Für **Venlafaxin** liegt eine offene Studie bei Patienten mit sozialer Phobie vor, die auf eine mögliche Wirksamkeit hindeutet (Blanco et al. 2002), allerdings wurden in dieser Studie zahlreiche Nebenwirkungen wie Übelkeit, sexuelle Funktionsstörungen sowie Miktionsstörungen berichtet. Insofern sollten weitere Studien mit der Extended-release-Formulierung durchgeführt werden, um die Wirksamkeit von Venlafaxin bei dieser Indikation mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil zu prüfen.

Azapirone

Während sich Buspiron als Monotherapie in kontrollierten Studien als nicht hinreichend wirksam zur Behandlung der sozialen Phobie erwies (van Vliet et al. 1997), konnte eine Verbesserung des Ansprechens auf die Behandlung mit einem SSRI im Sinne einer **Augmentation mit Buspiron** erzielt werden (van Ameringen et al. 1996).

β-Blocker

β-Blocker werden häufig zur Unterdrückung des Lampenfiebers bei Musikern eingesetzt (Lehrer et al. 1987). Sie dämpfen hierbei die vegetativen Nebenwirkungen, sind aber nicht anxiolytisch wirksam. Obwohl sie auch häufig von Patienten mit sozialer Phobie eingenommen werden, konnte eine Wirksamkeit von Atenolol gegenüber Plazebo bei Patienten mit sozialer Phobie nicht bestätigt werden (Liebowitz et al. 1988).

Weitere Substanzen

Zusätzlich zu Benzodiazepinen und Antidepressiva (Tab. 42.4), welche zur Standardtherapie der sozialen Phobie gehören, wurden Studien mit **Gabapentin**, **Pregabalin** sowie **Bupropion** (Selak 2001; Blanco et al. 2002) durchgeführt. Weitere kontrollierte Studien sind jedoch erforderlich, um das Wirkpotenzial dieser neuen Substanzen bei Patienten mit sozialer Phobie zu klären.

Tab. 42.4. Pharmakologische Optionen bei sozialer Phobie

SSRI	Paroxetin Fluvoxamin Sertralin	20–60 mg 150 mg 50 mg
MAO-Hemmer	Phenelzin Tranylcypromin Moclobemid	60–90 mg 30–60 mg 450–900 mg
BZD	Aprazolam Clonazepam	1–8 mg 1–3 mg
β-Blocker	Atenolol Propanolol	10–50 mg 10–80 mg

Abkürzungen Tab. 42.1

Box

Allgemeine Therapierichtlinien zur Behandlung der sozialen Phobie

Aufgrund der Wirksamkeit und des relativ günstigen Nebenwirkungsprofils sind derzeit SSRI als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der sozialen Phobie anzusehen. Bei ungenügender Wirksamkeit kommt eine Augmentation mit Buspiron in Betracht, gegebenenfalls kann auch auf einen reversiblen oder irreversiblen MAO-Hemmer übergegangen werden. Benzodiazepine sollten möglichst nur in den ersten Behandlungswochen zur Überbrückung der Wirklatenz von Antidepressiva verordnet werden. Die Pharmakotherapie der sozialen Phobie sollte mittel- bis längerfristig erfolgen, da beispielsweise nach Absetzen von SSRI von einem erhöhten Rückfallrisiko auszugehen ist (Blanco et al. 2002). Allerdings gibt es bislang noch keine verlässlichen Daten, wie lange die optimale Behandlungsdauer mit Antidepressiva anzusetzen ist. Bei schwereren Krankheitsbildern sowie einer Neigung zu Chronizität sollte auch eine Kombination mit psychotherapeutischen Verfahren, z. B. einer kognitiven Verhaltenstherapie, in Betracht gezogen werden.

42.4 Ausblick

Angststörungen sind komplexe Krankheitsbilder, die sowohl psychopharmakologisch als auch psychotherapeutisch behandelt werden können. Mittlerweile sind **Antidepressiva Mittel der ersten Wahl** in der Pharmakotherapie verschiedener Angststörungen. Die Wirkungsweise von Antidepressiva bei Angsterkrankungen ist nach wie vor unklar. Neben den klassischen Wirkmechanismen von Antidepressiva über monoaminerge Systeme und nach-

geschaltete Signaltransduktionskaskaden müssen zunehmend auch nichtklassische Wirkmechanismen, so z. B. die Beeinflussung **neuroaktiver Steroide**, welche ihrerseits ligandengesteuerte Ionenkanäle wie z. B. $GABA_A$-Rezeptoren, modulieren (Rupprecht u. Holsboer 1999), in Betracht gezogen werden. Benzodiazepine haben immer noch einen großen Stellenwert in der Angsttherapie, mittel- bis langfristig jedoch ist ihr Einsatz durch das bekannte Nebenwirkungsspektrum, insbesondere die Entzugs- und Abhängigkeitsproblematik, begrenzt.

Neues therapeutisches Potenzial liegt möglicherweise in

- subtypspezifischen Agonisten für die Benzodiazepinbindungsstelle,
- Partialagonisten für die Benzodiazepinbindungsstelle,
- Agonisten für die GABA-Bindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors sowie
- Modulatoren von neuroaktiven Steroiden.

Neurartige Anxiolytika sollten einen raschen Wirkungseintritt, ähnlich wie Benzodiazepine, aufweisen, aber gleichzeitig die bekannten unerwünschten Nebenwirkungen der Benzodiazepine vermissen lassen.

Neben allen Fortschritten in der Pharmakotherapie von Angststörungen gilt es zu bedenken, dass auch die Pharmakotherapie von Angsterkrankungen zumindest **psychoedukative Elemente** beinhalten muss. Pharmakotherapie und Psychotherapie sind in der Angsttherapie nicht als gegensätzliche Pole, sondern als komplementäre Therapieansätze zu verstehen, die in einer sinnvollen Kombinationen dazu dienen sollen, die Lebensqualität von Angstpatienten, die durch die Chronizität dieser Störungsbilder häufig schwer beeinträchtigt ist, zu verbessern.

Literatur

Allgulander C, Hackett D, Salinas E (2001) Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. Br J Psychiatry 179: 15–22

APA (American Psychiatric Association) (1998) Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Am J Psychiatry 155: 1–34

Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL, Jr et al (1988) Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. Arch Gen Psychiatry 45: 413–422

Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP (1998) Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. Am J Psychiatry 155: 36–42

Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller H-J (2002) Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. World J Biol Psychiatry 3: 171–199

Benjamin J, Ben Zion IZ, Karbofsky E, Dannon P (2000) Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. Psychopharmacology 149: 194–196

Blanco C, Antia SX, Liebowitz MR (2002) Pharmacotherapy of social anxiety disorder. Biol Psychiatry 51: 109–120

Boerner RJ, Möller H-J (1996) Pharmakotherapie der Panikstörung und/oder Agoraphobie. Psychopharmakotherapie 3: 168–177

Boyer W (1995) Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. Int J Clin Psychopharmacol 10: 45–49

Carli V, Sarchiapone M, Camardese G, Romano L, DeRisio S (2002) Mirtazapine in the treatment of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 59: 661–662

Cassano GB, Petracca A, Perugi G, Nisita C, Musetti L, Mengali F, McNair DM (1988) Clomipramine for panic disorder: I. The first 10 weeks of a long-term comparison with imipramine. J Affect Disord 14: 123–127

Charney DS, Woods SW (1989) Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. J Clin Psychiatry 50: 418–423

Charney DS, Woods SW, Goodman WK et al (1986) Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. J Clin Psychiatry 47: 580–586

Davidson JR (2001) Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 62: 46–50

Davidson JR, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM, Smith R, Wilson WH (1993) Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. J Clin Psychopharmacol 13: 423–428

Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT (1999) Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 60: 528–535

den Boer JA, Westenberg HG (1990) Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. Psychopharmacology 102: 85–94

Fedoroff IC, Taylor S (2001) Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 21: 311–324

Ferreri M, Hantouche EG, Billardon M (1994) Interêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxiété géneralisée: étude contrôle en double aveugle versus placebo. Encéphale 20: 785–791

Foa EB, Franklin ME, Moser J (2002) Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? Biol Psychiatry 52: 987–997

Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E (2000) Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. JAMA 283: 3082–3088

Gelernter CS, Uhde TW, Cimbolic P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, Bartko JJ (1991) Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. Arch Gen Psychiatry 48: 938–945

Goddard AW, Brouette T, Almai A, Jetty P, Woods SW, Charney D (2001a) Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. Arch Gen Psychiatry 58: 681–686

Goddard AW, Mason GF, Almai A et al (2001b) Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with ^{1}H-magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 58: 556–561

Gorman JM (2002) Treatment of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 63: 17–23

Hidalgo RB, Barnett SD, Davidson JR (2001) Social anxiety disorder in review: two decades of progress. Int J Neuropsychopharmacol 4: 279–298

Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD (1988) Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. J Clin Psychiatry 49: 293–301

Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, Steinbook RM (1985) Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. Pharmacotherapy 5: 290–296

Kapfhammer HP (2000) Angststörungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) Psychiatrie und Psychotherapie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 1181–1227

Kasper S, Möller HJ (1995) Angst- und Panikerkrankungen. Fischer, Jena

Kennedy BL, Schwab JJ (1997) Utilization of medical specialists by anxiety disorder patients. Psychosomatics 38: 109–112

Klein D (1964) Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. Psychopharmacology 5: 397–408

Langs G, Zapotoczky HG (1995) Neuere Entwicklung der Terminologie bei Angsterkrankungen. In: Möller H-J, Kasper S (Hrsg) Angst- und Panik-Erkrankungen. Fischer, Jena, S 23–38

Lehrer PM, Rosen RC, Kostis JB, Greenfield D (1987) Treating stage fright in musicians: the use of beta blockers. N Jersey Med 84: 27–33

Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ et al (1988) Pharmacotherapy of social phobia: an interim report of a placebo-controlled comparison of phenelzine and atenolol. J Clin Psychiatry 49: 252–257

Marks IM (1987) Fears, phobias and rituals. Oxford University Press, New York

Möhler H, Fritschy J-M, Rudolph U (2002) A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 300: 2–8

Noyes R, Jr., Burrows GD, Reich JH et al (1996) Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. J Clin Psychiatry 57: 349–355

Noyes R, Jr., Moroz G, Davidson JR et al (1997) Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. J Clin Psychopharmacol 17: 247–254

Nutt DJ, Malizia AL (2001) New insights into the role of the $GABA_A$-benzodiazepine receptor in psychiatric disorders. Br J Psychiatry 179: 390–396

Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K et al (1995) Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 167: 374–379

Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RY, Pollack MH (2001) An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. Am J Psychiatry 158: 1989–1992

Perkonigg A, Wittchen HU (1995) Epidemiologie von Angststörungen. In: Möller H-J, Kasper S (Hrsg) Angst- und Panik-Erkrankungen. Fischer, Jena, S 137–156

Pollack MH, Worthington JJ III, Otto MW et al (1996) Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. Psychopharmacol Bull 32: 667–670

Pollack MH, Rapaport MH, Clary CM, Mardekian J, Wolkow R (2000) Sertraline treatment of panic disorder: response in patients at risk for poor outcome. J Clin Psychiatry 61: 922–927

Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, Iyengar MK (2001) Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. J Clin Psychiatry 62: 350–357

Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, Hackett E, Pollack M, Ota KY (2001) Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study. Acta Psychiatr Scand 104: 289–298

Rickels K, Rynn M (2002) Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 63: 9–16

Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H (1993) Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. Arch Gen Psychiatry 50: 884–895

Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C (1997) Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol 17: 272–277

Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B (2000a) A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 20: 12–18

Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT (2000b) Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 157: 968–974

Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL (1997) Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group. J Clin Psychopharmacol 17: 390–400

Rupprecht R, Holsboer F (1999) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. Trends Neurosci 22: 410–416

Rupprecht R, Zwanzger P (2003) Die Bedeutung von $GABA_A$-Rezeptoren für Pathophysiologie und Therapie der Panikstörung. Nervenarzt 74: 543–551

Sandford JJ, Forshall S, Bell C et al (2001) Crossover trial of pagoclone and placebo in patients with DSM-IV panic disorder. J Psychopharmacol 15: 205–208

Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, Wittchen HU (1996) Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. Br J Psychiatry Suppl 30: 38–43

Schweizer E, Rickels K, Lucki I (1986) Resistance to the anti-anxiety effect of buspirone in patients with a history of benzodiazepine use. N Engl J Med 314: 719–720

Selak I (2001) Pregabalin (Pfizer). Curr Opin Investig Drugs 2: 828–834

Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G (1980) Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. Arch Gen Psychiatry 37: 51–59

Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S (1990) Is buspirone effective for panic disorder? J Clin Psychopharmacol 10: 3–11

Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B (1999) Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 156: 756–760

Ströhle A, Kellner M, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K (1998) Effect of flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder. Am J Psychiatry 155: 610–612

van Ameringen M, Mancini C, Wilson C (1996) Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia. J Affect Disord 39: 115–121

van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ (2000) The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Clin Psychopharmacol 15: 15–23

van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG (1992) Psychopharmacological treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. Eur Neuropsychopharmacol 2: 21–29

van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL (1997) Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 58: 164–168

Versiani M, Mundim FD, Nardi AE, Liebowitz MR (1988) Tranylcypromine in social phobia. J Clin Psychopharmacol 8: 279–283

Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R (1992) Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. Br J Psychiatry 161: 353–360

Versiani M, Nardi AE, Figueira I, Mendlowicz M, Marques C (1997) Double-blind placebo controlled trial with bromazepam in social phobia. J Brasil Psiquiatria 46: 167–171

Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, Savino M (2002) Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. J Clin Psychiatry 63: 31–37

Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T (1997) The effect of citalopram in panic disorder. Br J Psychiatry 170: 549–553

Wilcox CS, Ferguson JM, Dale JL, Heiser JF (1996) A double-blind trial of low- and high-dose ranges of gepirone-ER compared with placebo in the treatment of depressed outpatients. Psychopharmacol Bull 32: 335–342

Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG (1980) Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. Arch Gen Psychiatry 37: 63–72

Zwanzger P, Baghai T, Schule C, Rupprecht R (2000) Treatment of mitral valve prolapse and panic disorder with metoprolol. World J Biol Psychiatry 1: 124–125

Zwanzger P, Baghai TC, Schüle C et al (2001) Vigabatrin decreases cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced panic in healthy volunteers. Neuropsychopharmacology 25: 699–703

43 Zwangsstörungen

Andreas Kordon, Bartosz Zurowski und Fritz Hohagen

43.1 Historischer Überblick

Historische und literarische Beschreibungen (wie das Beispiel der Lady Macbeth von Shakespeare) machen deutlich, dass es sich bei der Zwangserkrankung um keine zivilisatorische Zeiterscheinung handelt, sondern um eine schon lange bekannte wichtige psychische Erkrankung, die mit einer Lebenszeitprävalenz von 2–3% einhergeht. Die Zwangserkrankung führt oft zu einer **starken Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsniveaus** und ist laut WHO eine der häufigsten Ursachen für Frühberentung im jungen Erwachsenenalter.

Bis in die späten 1960-er Jahre gab es wenige bis gar keine wirksamen Behandlungsverfahren für Zwangspatienten, sodass vor gut 30 Jahren sowohl die Einführung von Expositionsverfahren für die Psychotherapie als auch die Wirksamkeit von Clomipramin für die Pharmakotherapie den Durchbruch bedeuteten. Die Wirksamkeit von Psychotherapie und Pharmakotherapie spiegelt sich auch in den pathogenetischen Modellvorstellungen wider, in welche psychologische und biologische Faktoren mit einbezogen sind.

Das Ziel der Behandlung ist die Verbesserung der Zwangssymptomatik, des psychosozialen Funktionsniveaus und der Lebensqualität. In den meisten Therapiestudien wurde die Veränderung der Zwangssymptome als Hauptvariable verwendet, die anhand eines halbstrukturierten Interviews mit der gut validierten *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) gemessen wird. In der Regel gilt eine Reduktion des Y-BOCS-Wertes um 25–30% oder mehr vom Ausgangswert als klinischer Therapieerfolg.

43.2 Akutbehandlung

In der Akutbehandlung der Zwangsstörung haben sich zwei Monotherapien als effizient und hoch wirksam erwiesen: Die Pharmakotherapie mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (SRI), wie Clomipramin und die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), sowie die kognitiv-behaviorale Psychotherapie mit Expositionen und Reaktionsmanagement.

43.2.1 Klinisches Vorgehen

Die **störungsspezifische Verhaltenstherapie** stellt nach internationalem Expertenkonsensus (March et al. 1997; Gava et al. 2007) und aufgrund der Datenlage zu den Langzeiteffekten den Goldstandard der Behandlung für alle Zwangspatienten dar. Bei schwerer ausgeprägter Symptomatik, Komorbidität mit Depression, nicht verfügbarer Psychotherapie oder mangelnder Motivation für Psychotherapie ist die medikamentöse Therapie mit **Serotoninwiederaufnahmehemmern** indiziert.

Die Behandlung der Zwangserkrankung mit SRI zeigt einige Besonderheiten, verglichen mit deren Anwendung bei der Depression. Zur Erreichung der antiobsessiven Wirkung müssen die SRI deutlich höher dosiert werden als zur antidepressiven Therapie, wie einige Studien zur Dosis-Wirkungs-Beziehung belegen. Dennoch ist es zur Erhöhung der Compliance sinnvoll, mit einer möglichst niedrigen Anfangsdosis einzusteigen, da es initial oft zu einer Zunahme der Angstsymptomatik kommt (zum Dosisschema Tab. 43.1).

Auch ist die Wirklatenz wesentlich länger, sodass sich oft erst nach 8–10 Wochen klinische Veränderungen zeigen. Ob ein SRI wirkt oder nicht, sollte also frühestens nach 10–12 Wochen Therapie in ausreichend hoher Dosierung klinisch beurteilt werden.

Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils bei vergleichbarer Wirksamkeit sind die **SSRI** dem Clomipramin zunächst als erste Wahl vorzuziehen.

Durch die **Monotherapie mit SRI** ist eine Symptomreduktion um 40–50% bei einer Ansprechrate von etwa 60–70% zu erzielen, was für die oft sehr beeinträchtigten Patienten einer erheblichen klinischen Besserung gleichkommt. Nicht selten ermöglicht eine medikamentöse Therapie erst den Zugang zu einer psychotherapeutischen Behandlung.

In der Regel wird eine Symptomreduktion um mehr als 25%, gemessen mithilfe der Y-BOCS, als Response gewertet. Eine wirksame Medikation sollte dann mindestens ein Jahr lang fortgesetzt werden. Findet keine begleitende Psychotherapie statt, ist eine dauerhafte medikamentöse Therapie zu empfehlen, denn das Absetzen einer SRI-Monotherapie führt bei einem hohen Anteil der Patienten zu einem Symptomrückfall (Pato et al. 1988; Koran et al. 2002; Romano et al. 2001; Hollander et al. 2003).

Ist ein SRI trotz ausreichend hoher Dosierung und zwölf Wochen dauernder Einnahme unwirksam, sollte zunächst der Wechsel auf einen anderen SRI vorgenommen werden. Bleibt weiterhin eine Besserung der Zwangssymptomatik aus, so kann ein erneuter Wechsel auf einen weiteren SRI einen Therapieerfolg erbringen. Mehrere Cross-over-Studien verschiedener SRI zeigen bei Umset-

Tab. 43.1. Anfangsdosis, Zieldosierungen und übliche Maximaldosis der einzelnen SRI zur Behandlung der Zwangsstörung

	Startdosis	Zieldosis	Maximaldosis
Citalopram	20 mg	40–60 mg	80 mg
Clomipramin	50 mg	150–250 mg	300 mg
Escitalopram	10 mg	20–30 mg	40 mg
Fluvoxamin	50 mg	150–200 mg	300 mg
Fluoxetin	20 mg	40–60 mg	80 mg
Paroxetin	20 mg	40–60 mg	60 mg
Sertralin	50 mg	100–200 mg	200 mg

SRI Serotoninwiederaufnahmehemmer

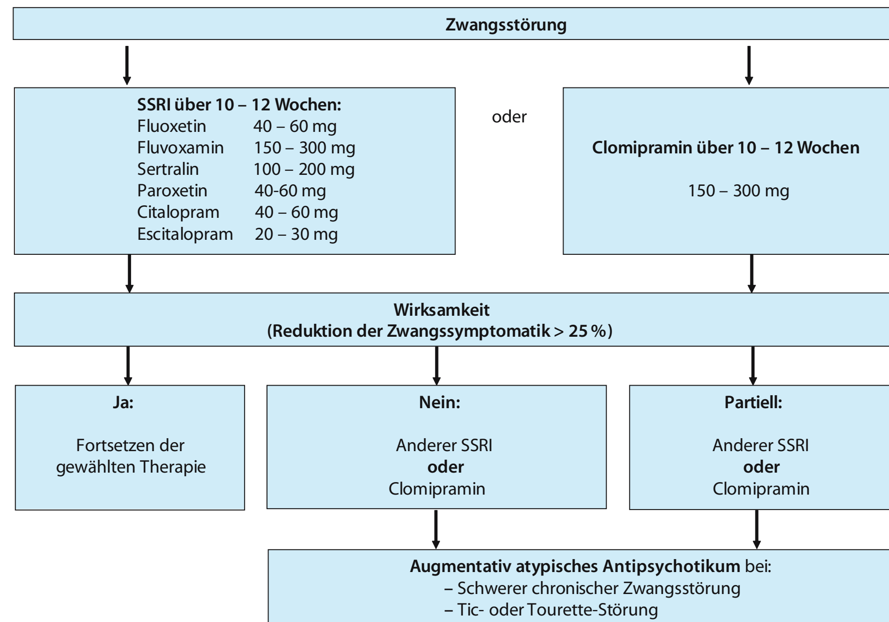


Abb. 43.1. Die medikamentöse Therapie der Zwangsstörung

zen auf einen anderen SRI eine signifikante Response-Rate. Nach klinischen Erfahrungen sollte dieses Vorgehen den Einsatz von **Clomipramin** umfassen. Schließlich kann auch die **Kombinationsbehandlung** von zwei SRI beziehungsweise die Kombination von einem SSRI mit Clomipramin zusätzliche Therapieeffekte erbringen (Abb. 43.1).

Box

Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der Zwangsstörung sind die serotonergen Antidepressiva oder SRI (Clomipramin und SSRI). Ihre Wirksamkeit kann oft erst nach zehn Wochen Behandlung beurteilt werden (lange Wirklatenz). Die Dosierungen sollten ausreichend hoch sein.

43.2.2 Wirksamkeit im Vergleich

Obwohl sich alle SRI in Metaanalysen und direkten Vergleichsstudien gleichermaßen wirksam zeigten, ist die **individuelle Wirksamkeit** bei den Patienten unterschiedlich. Die Gründe für das patientenspezifische Ansprechen auf die medikamentöse Therapie sind unbekannt. Bei der Auswahl der SRI spielen daher in erster Linie Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte eine Rolle:
- Sind Interaktionen zu bedenken?
- Gibt es bereits frühere Therapieversuche?
- Sind somatische Erkrankungen oder Einschränkungen zu bedenken?

So ist beispielsweise **Paroxetin** am häufigsten mit Gewichtszunahme und anticholinergen Nebenwirkungen assoziiert und stellt somit nicht das Medikament der ersten Wahl bei Patienten mit Adipositas, Diabetes mellitus, Obstipation oder Harnverhalt dar. **Citalopram** und **Escitalopram** (sowie Venlafaxin) bieten den Vorteil, dass sie das Leberenzymsystem der Cytochrome P450 praktisch nicht relevant beeinflussen und somit ein günstiges Interaktionsprofil besitzen.

Clomipramin ist nicht selektiv serotonerg wirksam, sondern auch in relevanter Art noradrenerg, cholinerg, histaminerg (H_1) und α_1-adrenerg. Daher müssen entsprechende (insbesondere kardiale) unerwünschte Wirkungen in Betracht gezogen werden.

43.2.3 Evidenzbasierte Medizin

Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien mit SRI zeigen eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung der Zwangsstörung. Insgesamt vier Metaanalysen bestätigten die klinische Wirksamkeit von SRI bei der Zwangserkrankung mit einer Ansprechrate von 60–80% (Abramowitz et al. 1997; Kobak et al. 1998; Piccinelli et al. 1995; Stein et al. 1995). Es konnten dabei keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen SSRI und Clomipramin gezeigt werden, allerdings wurden unter Clomipramin häufiger (kardiale und cholinerge) Nebenwirkungen festgestellt, die teilweise zu erhöhten Abbruchraten führten. Die Ergebnisse zur Überlegenheit von Clomipramin gegenüber den SSRI sind insgesamt inkonsistent. Zu bedenken ist, dass in die Metaanalysen meist Studien mit einer kurzen Beobachtungszeit (10–12 Wochen) eingegangen sind, dass also über die mittel- oder längerfristige Stabilität der Besserung wenig ausgesagt werden kann. Aktuell gibt es vier qualitätsüberprüfte Reviews des *Centre for Reviews*

and Dissemination (CRD) der University of York (*www.york.ac.uk/inst/crd*).

Die Evidenz der SRI-Therapie bei Zwangsstörungen wird auch durch die vorhandenen **Therapie-Leitlinien** unterstützt. Es gibt einen internationalen Expertenkonsensus zur Therapie der Zwangsstörung, welcher aktuell überarbeitet wird. Außerdem veröffentlichte das Neuseeländische *National Health Committee* eine Leitlinie zur Therapie der Zwangsstörung unter *www.nzgg.org.nz*. Unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) werden derzeit ebenfalls Therapieleitlinien erarbeitet.

43.2.4 Off-label-Gebrauch

Zurzeit haben in Deutschland die SRI Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Clomipramin die offizielle Zulassung für die Indikation Zwangserkrankung/-störung. Die SSRI Citalopram und Sertralin zeigten sich in kontrollierten Studien zwar vergleichbar wirksam wie die übrigen SRI, müssen jedoch gegebenenfalls *off-label* verordnet werden. Sämtliche der empfohlenen Augmentationsstrategien (► 43.6.2) sind ebenfalls *off-label*. Bei Vorliegen von Therapieresistenz und angesichts der meist erheblichen Beeinträchtigung der Patienten kann die Verordnung dieser Präparate (bei entsprechender Dokumentation) in der Regel allerdings gut begründet werden.

43.3 Langzeitbehandlung – Dauer, Absetzeffekte, Wiederansetzen

Da bei alleiniger medikamentöser Therapie das Absetzen der SRI mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden ist, sollte eine **dauerhafte medikamentöse Behandlung** durchgeführt werden, um anhaltende Therapieeffekte zu erzielen. Demnach stellt sich auch die Frage, wie die Effektivität der Langzeittherapie mit SRI bei der Zwangserkrankung ist. Dazu liegen einige Studien über eine Behandlungsdauer von 6–12 Monaten vor, welche die anhaltende Wirksamkeit der SRI zeigen konnten (Tollefson et al. 1994; Greist et al. 1995). Für die medikamentöse **Erhaltungstherapie** erscheint auch eine geringere SRI-Dosierung ausreichend. So wurden unter der halbmaximalen wie unter der Maximaldosis von Clomipramin, Fluoxetin und Fluvoxamin über denselben Beobachtungszeitraum vergleichbar niedrige Rückfallraten gefunden (Ravizza et al. 1996).

Wenn während der Akutbehandlung eine Kombination von Verhaltenstherapie mit SRI eingesetzt wurde, so kann die begleitende medikamentöse Therapie nach erfolgreicher Symptomreduktion durch eine Verhaltenstherapie im weiteren Behandlungsverlauf abgesetzt werden, ohne dass es zu einem Rückfall kommt. Darauf deutet jedenfalls eine eigene Zwei-Jahres-Verlaufsstudie hin (Kordon et al. 2005). Grundsätzlich empfiehlt sich ein langsames Ausschleichen der Medikamente über mehrere Wochen und unter engem klinischem Monitoring. Sollte es nach dem Absetzen zu einem Rückfall der Zwangssymptomatik kommen, so zeigen die zuvor wirksamen SRI in der Regel erneut ein Ansprechen (Maina et al. 2001). Allerdings ist die Response-Rate auf 84% der ursprünglichen Response-Rate signifikant reduziert.

Box

Eine erfolgreich absolvierte Verhaltenstherapie scheint vor einem Rückfall nach Absetzen der SRI zu schützen.

43.4 Syndromale Behandlung, Zwänge als Symptom

Zwangssymptome kommen häufig auch bei anderen psychischen Erkrankungen vor, ohne dass die Diagnose einer Zwangserkrankung vorliegt. Am wichtigsten sind Zwänge bei affektiven und schizophrenen Störungen.

Im Rahmen von Depressionen berichten bis zu 40% der Patienten über Zwangssymptome wie z. B. Zwangsgedanken, vermehrtes Kontrollieren oder Waschen. Treten die Zwänge mit oder nach Beginn der Depression auf, so bilden diese sich meist nach Remission der Depression vollständig zurück. Dennoch empfiehlt es sich in diesen Fällen, zur Behandlung der affektiven Erkrankung serotonerg wirksame Antidepressiva einzusetzen. Bleiben trotz remittierter depressiver Symptomatik Zwänge zurück, muss von einer eigenständigen Zwangserkrankung ausgegangen werden, die dann entsprechend störungsspezifisch behandelt werden sollte.

Ein Zwangssyndrom **als Verlaufsform einer Schizophrenie** kann möglicherweise sowohl als ihr immanenter Symptomenkomplex, als Prodromalsymptomatik einer psychotischen Episode bzw. als deren Rekompensationsstadium auftreten.

Die Studienlage zum Auftreten von Zwangssymptomen im Rahmen einer Schizophrenie und zur »echten« Komorbidität von Schizophrenie und Zwangsstörung ist sehr inkonsistent und auch unzureichend (Frommhold 2006). Dies liegt u. a. an psychopathologischen Überlappungen, differenzialdiagnostischen Problemen und Schwierigkeiten der diagnostischen Einordnung und Klassifikation. Kasuistischen Berichten zufolge sollen atypische Antipsychotika (insbesondere Clozapin und Risperidon) sogar Zwangssymptome auslösen. Ihre antiserotonerge Wirkung wird für die Exazerbation von Zwängen verantwortlich gemacht. Allerdings steht dem die in kontrollierten Studien gezeigte Wirksamkeit von atypischen Antipsychotika (s. unten) in der Augmentationsbehandlung therapieresistenter Zwangspatienten gegenüber.

Box

Bei Vorliegen einer Schizophrenie mit Zwangssymptomen ist eine Therapie mit atypischen Antipsychotika erste Wahl. Bei ausgeprägtem und Atypika-resistentem Zwangssyndrom kann im zweiten Schritt eine zusätzliche SRI-Gabe Besserung bringen. Liegt eine Schizophrenie und komorbid eine Zwangserkrankung vor, so empfiehlt es sich auf jeden Fall, die atypischen Antipsychotika mit SRI zu kombinieren. Die Aufdosierung der SRI sollte wegen der Gefahr der psychotischen Dekompensation langsam und unter engmaschigem Monitoring erfolgen.

43.5 Kombinationsbehandlungen mit Psychotherapie

Insgesamt wurde in sechs randomisierten, kontrollierten Studien die Wirksamkeit der **SRI-Therapie** mit und ohne **kognitive Verhaltenstherapie mit Expositionsverfahren** (KVT) untersucht. Eine eigene Studie zeigte die Überlegenheit der Kombinationsbehandlung (SRI + KVT) gegenüber einer Monotherapie mit KVT bei Vorliegen einer komorbiden Depression und für die Besserung von Zwangsgedanken (Hohagen et al. 1998). Foa et al. (2005) fanden, dass die Kombination SRI + KVT der SRI-Monotherapie überlegen und dass die alleinige KVT bei nichtdepressiven Patienten gleich wirksam war. In den anderen vier Untersuchungen erbrachte die Kombinationsbehandlung SRI + KVT eine stärkere Reduktion der Zwangssymptomatik als die Monotherapie mit KVT (Cottraux et al. 1990; Marks et al. 1980, 1988; van Balkom et al. 1998). Allerdings waren die Unterschiede weder signifikant noch zeigte sich im Langzeitverlauf eine Überlegenheit. Aufgrund der heterogenen Einschlusskriterien der Patienten und der methodischen Limitationen der einzelnen Studien ist die Datenlage als noch unzureichend zu bewerten. Daher müssen immer auch klinische Erfahrungen in die differenzialtherapeutischen Überlegungen einbezogen werden.

Eine Kombinationsbehandlung mit KVT und SRI ist in mehreren Fällen sinnvoll (▣ Übersicht).

Einsatz der Kombinationsbehandlung mit KVT und SRI

- Bei komorbiden psychischen Erkrankungen (insbesondere Depressionen), die die Durchführung der KVT stören
- Zur Aufrechterhaltung oder Bahnung einer KVT
- Bei Teilresponse auf eine Monotherapie
- Bei ausgeprägten Zwangsgedanken
- Bei schwer ausgeprägter Zwangserkrankung mit Y-BOCS-Werten ≧30

43.6 Vorgehen bei Therapieresistenz

Verschiedene Gründe für mangelnde Besserung unter effektiver Therapie sollten bedacht werden (▣ Übersicht).

Gründe für Therapieresistenz

- Falsche Diagnose
- Unzureichende Dosis der Medikamente
- Inadäquate Therapiedauer
- Unbehandelte komorbide Störung (z. B. Depression, psychotische Störung, Substanzmissbrauch/-abhängigkeit)
- Fehlende Kombination medikamentöser Therapie mit kognitiver Verhaltenstherapie
- Non-Compliance mit empfohlener Therapie bzw. fehlende Änderungsmotivation des Patienten
- Mangelnde Distanz zu den Zwängen (fehlende Egodystonie)
- Schlechtes Ansprechen bei Sammelzwängen
- Unangemessene Erwartungen von Patienten und/oder Ärzten

43.6.1 Umsetzen, Kombinationsbehandlungen

Zunächst empfiehlt es sich, den eingesetzten SRI bis zur maximalen Dosierung zu titrieren, die der Patient gut verträgt. Nach mindestens zehn Wochen **Maximaldosierung** sollte eine partielle Response mit 20%iger Reduktion der Zwangssymptomatik eingetreten sein. Wenn das nicht der Fall ist, ist der **Wechsel des SRI** angezeigt. Es existieren zwar nur einige wenige Studien, die die Wirksamkeit eines SRI nach erfolgloser Therapie mit einem anderen SRI belegen, aber die klinische Erfahrung lässt eine Response-Rate von bis zu 50% beim zweiten SRI erwarten. Eine medikamentöse Monotherapie sollte durch eine störungsspezifische Verhaltenstherapie ergänzt werden.

Nach der zweiten erfolglosen Therapie mit einem SRI kann eine erneute Umstellung auf einen dritten SRI eine Wirksamkeit erbringen. Auf jeden Fall sollte spätestens jetzt **Clomipramin** eingesetzt werden. Das Umstellen auf das serotonerg und noradrenerg wirksame **Venlafaxin** in höheren Dosierungen (≧225 mg/d) führte in einer offenen Studie zur signifikanten Symptomreduktion bei bis zu 80% der Patienten, nachdem zwei oder mehr SRI-Therapien erfolglos waren. Bleibt erneut eine Reduktion der Zwänge aus, empfiehlt sich nach der zweiten oder dritten Monotherapie mit SRI eine Augmentationsbehandlung.

43

43.6.2 Augmentationen

Antipsychotika

Die am besten untersuchte Augmentationsstrategie ist die zusätzliche Gabe von Antipsychotika. In kontrollierten Studien zeigten die zusätzlich zu SRI gegebenen Antipsychotika **Haloperidol**, **Risperidon**, **Quetiapin** und **Olanzapin** eine signifikante Verbesserung der Symptomatik. Aufgrund der besseren Verträglichkeit sollte den atypischen Antipsychotika gegenüber Haloperidol der Vorzug gegeben werden. Meist reichen niedrige bis mittlere Dosierungen aus (Tab. 43.2). Häufig zeigt sich nach 4–6 Wochen eine signifikante Wirkung bei einer Ansprechrate von 40–50% der Patienten. Obwohl eine kleine Studie eine hohe Rückfallrate nach Absetzen der Augmentation mit Antipsychotika gezeigt hat, bleiben noch viele Fragen offen und ungeklärt:

- Wie lange und in welcher Dosierung soll die Augmentation durchgeführt werden?
- Warum profitiert nur ein Teil der Patienten?
- In einer Studie zeigte sich Haloperidol nur bei komorbider Tic-Störung wirksam.
- Wie ist die Langzeitverträglichkeit?

Clomipramin

Der Nutzen der zusätzlichen Gabe von Clomipramin zu SSRI wird durch den Experten-Konsensus und offene Studien gestützt. Dabei sollten die Plasmaspiegel und das EKG kontrolliert werden und klinisch auf ein serotonerges Syndrom geachtet werden. Insbesondere die Kombination von Clomipramin mit Fluvoxamin führt wegen der Cytochrom-P450-Hemmung zu hohen Clomipramin- und Desmethylclomipraminspiegeln.

Buspiron

Buspiron, ein Agonist am 5-HT_{1A}-Rezeptor, zeigte sich in einer offenen Studie zur Augmentation von Fluoxetin gegenüber Plazebo überlegen. Allerdings konnte dieser Effekt in kontrollierten Studien nicht repliziert werden, was möglicherweise an methodischen Limitationen liegt.

Lithium

Trotz positiver Fallberichte und der Hypothese, Lithium führe zu einer Verstärkung der serotonergen Transmission, konnte Lithium in kontrollierten Studien keine zusätzliche Wirkung zeigen. Dennoch profitieren einige Zwangspatienten von der Lithium-Augmentation, insbesondere bei Komorbidität mit einer ausgeprägten Depression.

Tab. 43.2. Empfohlener Dosisbereich der atypischen Antipsychotika zur Augmentationsbehandlung mit SRI

Olanzapin	5–10 mg/d
Risperidon	1–3 mg/d
Quetiapin	100–400 mg/d

Pindolol

Die Studienlage zum Pindolol – einem 5-HT_{1A}-Autorezeptorantagonisten – ist inkonsistent. 3 × 2,5 mg/d Pindolol war in je einer Studie Plazebo überlegen und in einer gleich wirksam. Wahrscheinlich ist durch Pindolol eine Beschleunigung des Wirkeintritts von SSRI zu erreichen.

Morphinsulfat, Tramadol

In einer doppelblinden, kontrollierten Cross-over-Studie war die Augmentation mit einer einmal wöchentlichen Gabe von 30–45 mg Morphinsulfat Plazebo überlegen. Ebenso zeigten Fallberichte eine positive Wirkung von Tramadol. Wie diese Wirkungen zu erklären sind und ob sie für die Klinik zu empfehlen sind, müssen weitere Studien klären.

43.6.3 Komorbidität

Tic-/Tourette-Störung

Eine komorbide Tic- oder Tourette-Störung sollte bei stärkerer Ausprägung von Anfang an zusätzlich mit atypischen Antipsychotika behandelt werden. Gleichzeitig kann sich die Tourette-Störung auch unter der antiobsessiven Behandlung mit SRI bessern.

Major depression

Obwohl eine komorbide *major depression* das Ansprechen der Zwangsstörung auf eine SRI-Therapie nicht beeinträchtigt, sollte eine im Vordergrund stehende Depression zunächst nach allen Regeln der Kunst behandelt werden (▶ Kap. 41), denn nur dann wird eine störungsspezifische Verhaltenstherapie mit Expositionsübungen durchführbar sein.

Bipolare Störung

Bei Vorliegen einer komorbiden bipolaren Störung sollte eine etwaig vorliegende Manie oder Hypomanie behandelt werden, bevor eine antiobsessive Medikation erfolgt. In aller Regel wird man diese Patienten allerdings mit einer bipolaren Depression oder einem gemischten affektiven Zustand (insbesondere mit Denkstörungen) in der akuten Behandlungsphase sehen. Anamnestisch zeigt sich meist ein episodischer Krankheitsverlauf der Zwangsstörung: während der manischen oder hypomanischen Episoden gehen die Zwänge deutlich zurück. Die bipolare Störung sollte mit einem *mood stabilizer* wie Lithium, mit Antiepileptika oder atypischen Antipsychotika in Kombination mit einem SSRI behandelt werden. Wegen des niedrigeren Risikos der Auslösung einer (Hypo-)Manie sollte den SSRI der Vorzug vor Clomipramin gegeben werden.

Angststörungen

Die Panikstörung und die soziale Phobie stellen die häufigsten komorbiden Angsterkrankungen dar. Beide sind ebenfalls durch SRI sehr gut behandelbar. Allerdings sollte man die SRI dabei nur langsam aufdosieren, da sonst vermehrt Panikattacken auftreten können. Bei stark ausgeprägter Angstreaktion auf die SRI können für die ersten Wochen Benzodiazipine begleitend eingesetzt werden, die spätestens nach einem Monat wieder langsam abgesetzt werden sollten.

Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung

Während in der Kindheit und Jugend die Komorbidität zwischen Zwangserkrankung und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) mehrfach beschrieben wurde, gibt es für das Erwachsenenalter keine Daten dazu. Meist stehen die Zwänge im Vordergrund der klinischen Symptomatik, dennoch kann die Aufmerksamkeitsstörung den Behandlungsverlauf behindern. Es empfiehlt sich dann zusätzlich, ADHS mit Stimulanzien wie Methylphenidat oder noradrenergen Substanzen wie Atomoxetin oder Venlafaxin zu behandeln.

43.6.4 Weitere Substanzen

Mirtazapin

Die Verstärkung der serotonergen Neurotransmission durch Mirtazapin unterliegt einem anderen Mechanismus als die 5-HT-Wiederaufnahmehemmer, sodass Mirtazapin eine neue Behandlungsoption darstellen könnte. Nachdem zunächst eine Pilotstudie Wirksamkeit zeigte, erzielte Mirtazapin (60 mg/d) in einer kontrollierten Studie mit kleiner Fallzahl im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Symptomreduktion (Koran et al. 2005). Zur weiteren Absicherung und vor Einsatz in der klinischen Routine sollten allerdings größere kontrollierte, doppelblinde Untersuchungen vorliegen.

Venlafaxin

Venlafaxin, ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), wurde in einer kleineren doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, die ein negatives Ergebnis erbrachte, in mehreren Vergleichs- und offenen Studien untersucht. Die meisten Untersuchungen fanden eine gute und mit den anderen SRI vergleichbare Wirksamkeit von Venlafaxin, nur der Überlegenheitsbeweis gegenüber Plazebo konnte, wahrscheinlich aufgrund methodischer Schwächen, nicht erbracht werden.

43.7 Andere somatische Behandlungsansätze/ experimentelle Ansätze

43.7.1 Elektrokrampftherapie, transkranielle Magnetstimulation

Mit einer Fallserie und einzelnen Fallberichten ist die Literatur zur Elektrokrampftherapie (EKT) bei therapieresistenter Zwangsstörung wenig aussagekräftig. Dazu kommen methodische Schwächen durch nichtstandardisierte Verfahren, nichtverblindete Rater und fehlende Standard-Outcome-Variablen. Insgesamt kann die EKT auch aufgrund klinischer Beobachtungen und der negativen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht als Therapie der Zwangsstörung empfohlen werden.

Auch die Ergebnisse der Untersuchungen zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS) haben insgesamt enttäuscht. Es traten zwar keine relevanten Nebenwirkungen auf, allerdings auch keine Verbesserung der Zwangssymptome.

43.7.2 Neurochirurgie, Tiefenhirnstimulation

Bei Patienten mit schwersten Zwangsstörungen, die trotz intensiver medikamentöser und verhaltenstherapeutischer Behandlungsversuche keine oder keine ausreichende Besserung erfahren, stellte über mehrere Jahrzehnte die ablative Neurochirurgie die Ultima Ratio dar. Neurochirurgische Verfahren kamen insbesondere in skandinavischen und angloamerikanischen Ländern zur Anwendung. Fallserien zeigen meist eine deutliche Reduktion der Zwangssymptome durch die **anteriore Kapsulotomie** und die **Zingulotomie**. Allerdings muss mit **erheblichen Nebenwirkungen** bis hin zu schweren Persönlichkeitsveränderungen gerechnet werden, sodass diese Verfahren heute weitgehend verlassen wurden.

Die Tiefenhirnstimulation (*deep brain stimulation*, **DBS**) hat sich im letzten Jahrzehnt insbesondere in der Behandlung von therapieresistenten Parkinson-Patienten auch im Langzeitverlauf als **gut wirksam und risikoarm** erwiesen.

Mallet und Kollegen berichten von zwei Patienten mit schwerer, seit Jahrzehnten bestehender Zwangserkrankung, die wegen eines therapieresistenten Morbus Parkinson mit einer bilateralen **Stimulation des Nucleus subthalamicus** behandelt wurden (Mallet et al. 2002). Zwei Wochen nach der Operation waren die Zwangssymptome bei beiden Patienten fast vollständig remittiert, obwohl die Zwangserkrankung über viele Jahre zuvor unverändert schwer ausgeprägt gewesen war. In der psychometrischen Beurteilung mit der sehr gut evaluierten Y-BOCS zeigte sich, dass die Zwangshandlungen zu

100% und die Zwangsgedanken zu 58% bzw. 64% remittiert waren. Die Befunde blieben über sechs Monate stabil. Die beiden Patienten waren über die ausgeprägte Besserung der Zwangssymptome mehr erleichtert als über die Besserung der Parkinson-Symptome.

Verschiedene internationale Arbeitsgruppen der Universität Leuven, des Stockholmer Karolinska Instituts, der Brown-Universität (Providence, RI) und der Universität Köln haben im Rahmen von kontrollierten Studien und individuellen Heilversuchen etliche therapieresistente Zwangspatienten mit DBS versorgt. Meist wurde eine bilaterale **Stimulation der vorderen Capsula interna** oder benachbarter Regionen (Nucleus accumbens) vorgenommen.

Box

Die Befunde zeigen trotz kleiner Fallzahl, dass die DBS bei chronisch kranken und therapieresistenten Zwangspatienten eine wirksame Therapieoption darstellt, die allerdings noch der weiteren empirischen Absicherung durch kontrollierte Studien bedarf. Dabei bietet die DBS gegenüber den bisher angewandten neurochirurgischen Verfahren mehrere Vorteile: Es wird nur sehr wenig Hirngewebe verletzt, der Zielort im Gehirn wird nicht irreversibel geschädigt, sondern nur elektrisch stimuliert. Der Eingriff ist also nahezu reversibel. Durch die Technik der Stimulation über ein externes Stimulationsgerät ist die Durchführung von doppelblinden kontrollierten Studien mit ein- oder ausgeschalteter Stimulation möglich.

Literatur

Abramowitz JS (1997) Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. J Consult Clin Psychol 65(1): 44–52

Cottraux JE, Mollard M, Bouvard I et al (1990) A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 5(1): 17–30

Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ et al (2005) Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 162(1): 151–161

Frommhold K (2006) Zwang und Schizophrenie. Fortschr Neurol Psychiatr 74: 32–48

Gava I, Barbui C, Aguglia E et al (2007) Psychological treatments versus treatment as usual for OCD. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2

Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA et al (1995) A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 10(2): 57–65

Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Ruchle H et al (1998) Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. Br J Psychiatry Suppl(35): 71–78

Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, Oakes R, Burnham DB (2003) Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. J Clin Psychiatry 64(9): 1113–1121

Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Henk HJ (1998) Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. Psychopharmacology 136(3): 205–216

Koran LM, Hackett E, Rubin A, Wolkow R, Robinson D (2002) Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 159(1): 88–95

Koran LM, Gamel NN, Choung HW, Smith EH, Aboujaoude EN (2005) Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. J Clin Psychiatry 66(4): 515–520

Kordon A, Kahl KG, Broocks A, Voderholzer U, Rasche-Rauchle H, Hohagen F (2005) Clinical outcome in patients with obsessive-compulsive disorder after discontinuation of SRI treatment: results from a two-year follow-up. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 255(1): 48–50

Maina G, Albert U, Bogetto F (2001) Relapses after discontinuation of drug associated with increased resistance to treatment in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 16(1): 33–38

Mallet L, Mesnage V, Houeto JL et al (2002) Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. Lancet 360(9342): 1302–1304

March JS, Frances A, Carpenter D, Kahn DA (1997) The expert consensus guideline series: treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry, 58(Suppl): 3–72

Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R (1980) Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals. Br J Psychiatry 136: 1–25

Marks IM, Lelliot P, Basglu M et al (1988) Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive rituals. Br J Psychiatry 152: 522–534

Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J, Murphy DL (1988) Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 145(12): 1521–1525

Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G (1995) Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder: a meta-analytic review. Br J Psychiatry 166: 424–443

Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G (1996) Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Psychopharmacol Bull 32(1): 167–173

Romano S, Goodman W, Tamura R, Gonzales J (2001) Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response: a comparison of fluoxetine versus placebo. J Clin Psychopharmacol 21(1): 46–52

Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E (1995) Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 10: 11–18

Tollefson GD, Birkett M, Koran L, Genduso L (1994) Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. J Clin Psychiatry 55(Suppl): 69–76, discussion 77–78

van Balkom AJ, de Haan E, van Oppen P, Spinhoven P, Hoogduin KA, van Dyck R (1998) Cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. J Nerv Ment Dis 186(8): 492–499

44 Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen

Michael Paulzen und Gerhard Gründer

44.1 Überblick

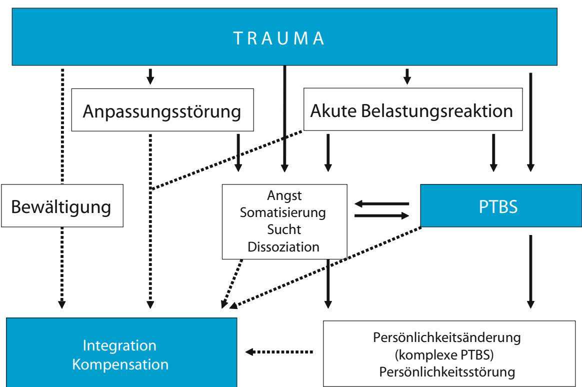
Reaktionen auf schwere Belastungen – das sind die akute Stress- oder Belastungsreaktion, die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) sowie Anpassungsstörungen – werden innerhalb der ICD-10 unter der Diagnosegruppe F43 zusammengefasst. Die Störungen dieses Abschnitts unterscheiden sich nicht nur aufgrund ihrer Symptomatologie und des Verlaufs von anderen psychischen Störungen, sondern auch dadurch, dass sie im Zusammenhang mit einem oder zwei ursächlichen Faktoren stehen. So kann ein außergewöhnlich belastendes Lebensereignis z. B. eine akute Belastungsreaktion hervorrufen, oder es kann eine besondere Veränderung im Leben auftreten, die zu einer länger andauernden, in der Regel jedoch gutartig verlaufenden Beeinträchtigung im Sinne einer Anpassungsstörung führt.

Obwohl weniger schwere psychosoziale Belastungen im Sinne so genannter *life events* auch bei zahlreichen anderen psychischen Störungen als Auslöser fungieren und das Erscheinungsbild beeinflussen können, ist deren ätiologische Bedeutung nicht immer klar. Unbestritten ist einzig ein Zusammenhang mit der individuellen, häufig idiosynkratischen Vulnerabilität des betroffenen Individuums. Dennoch sind die Lebensereignisse weder notwendig noch ausreichend, um das Auftreten und die Art der Störung zu erklären, und die Störung kann auch völlig losgelöst hiervon zutage treten.

Demgegenüber werden die psychischen Störungen innerhalb der ICD-10-Diagnosegruppe F43 immer als direkte Folge der akuten schweren Belastung oder des kontinuierlichen Traumas aufgefasst. Das belastende Ereignis oder die andauernden, unangenehmen Umstände sind primäre und ausschlaggebende Kausalfaktoren, und die Störung wäre ohne ihr Auftreten und ihre Einwirkung nicht entstanden. Aus diesem Grund können die innerhalb der Diagnosegruppe umfassten Störungen als **Anpassungsstörungen bei schwerer oder kontinuierlicher Belastung** angesehen werden. Dabei behindern sie erfolgreiche Bewältigungsstrategien und führen zu Problemen der sozialen Funktionsfähigkeit der Betroffenen (◘ Abb. 44.1).

Eine **Behandlungsbedürftigkeit** ist deshalb gegeben, weil das betroffene Individuum nicht nur ein spezielles Lebensereignis nicht bewältigen kann, sondern dadurch an die Grenze seiner personellen und sozialen Ressourcen stößt. Häufig treten in der Folge bedeutsame psychische Symptome auf. Die diagnostischen Konzepte von ICD-10 und DSM IV sind hilfreich, um die vielfältige Symptomatik auf unterschiedlichen Ebenen eindeutig zu beschreiben, einzuordnen und auf ihre differenzierte Behandlungsbedürftigkeit hinzuweisen (◘ Tab. 44.1).

Die **akute Belastungsreaktion** (ICD-10: F43.0) wird definiert als eine kurzfristige Antwort auf einen Stressor. Innerhalb der ICD-10 wird eine eindeutige und zeitlich enge Beziehung zwischen dem Stressor und den auftretenden Symptomen festgelegt. Diese beträgt Stunden und darf nicht länger als drei Tage andauern. Das DSM IV fasst den Zeitraum weiter und definiert einen Zeitraum von zwei Tagen und eine maximale Dauer von vier Wochen, welche nicht überschritten werden darf. Sollte die psychopathologische Reaktion über diesen Zeitraum hinausgehen, so besteht entweder eine posttraumatische Belastungsstörung oder eine Anpassungsstörung.



◘ **Abb. 44.1.** Traumareaktive Entwicklungen. (Mod. nach Flatten et al. 2004)

Bei der **posttraumatischen Belastungsstörung** (ICD-10: F43.1) handelt es sich um ein eigenständiges Störungsbild, welches nach extrem belastenden Erfahrungen entstehen kann. In der Regel entwickelt sich eine PTBS innerhalb von sechs Monaten nach einem traumatisierenden Ereignis von außergewöhnlicher Schwere. Die PTBS zeigt sich klinisch in wiederholten, sich aufdrängenden Erinnerungen oder Wiederinszenierungen des Ereignisses, das sich im Gedächtnis, in Tagträumen oder Träumen äußert, die von starker Angst oder einem Gefühl der Hilflosigkeit geprägt sind. Dabei entwickeln sich häufig ein emotionaler und sozialer Rückzug, Gefühlsabstumpfung, Vermeidungsverhalten bezüglich an das Trauma erinnernder Stimuli, eine anhaltende Hypervigilanz, Schlafstörungen und kognitive Verzerrungen.

Die diagnostische Kategorie der **Anpassungsstörungen** (ICD-10: F43.2) beschreibt zeitlich begrenzte, ereignisbezogene Störungen, die einen gutartigen transienten Verlauf haben. Die Anpassungsstörung ist vorübergehend und sollte nicht länger als sechs Monate dauern.

◘ **Tab. 44.1.** Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen – Überblick ICD-10 und DSM IV

Beschreibung der Störungsgruppe	ICD-10	DSM IV
Akute Belastungsreaktion	F43.0	308.3
Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)	F43.1	309.81
Anpassungsstörung	F43.2/20/21/22/23/24	309.0/28/24/3/4/9

Zudem ist wesentlich, dass die unterschiedlichen psychopathologischen Syndrome eine milde Ausprägung aufweisen und unterhalb der Schwelle beispielsweise einer depressiven Störung oder Angststörung liegen.

Anpassungsstörungen werden per definitionem durch einen oder mehrere typische **Belastungsfaktoren** ausgelöst. Jedoch steht das Ausmaß des Belastungsfaktors keineswegs in einem linearen Zusammenhang zu der resultierenden Psychopathologie des betroffenen Individuums. Die individuelle Belastung ist in komplexer Art und Weise das Ergebnis der **externen** Faktoren Intensität, Dauer, Kontrollierbarkeit und Reversibilität der Belastung und **personenbezogener** Faktoren, beispielsweise den zur Verfügung stehenden Ressourcen, Bewältigungsstrategien, sozialen Unterstützungsmechanismen, der Primärpersönlichkeit oder dem persönlichen Wertesystem.

Losgelöst von den traumareaktiven Entwicklungen würdigen und berücksichtigen die gängigen psychiatrischen Diagnosesysteme jedoch nicht in ausreichendem Maße solche psychischen und körperlichen Beeinträchtigungen, die als Folge eines dauerhaften Stressors im Sinne psychosozialer Belastungen auftreten, deren Ausmaß jedoch nicht das Charakteristikum der Außergewöhnlichkeit erreicht. Zu nennen wäre hier beispielsweise die so genannte **Stressdepression**, wie sie als Folge von Dauerstress auftreten kann (Benkert 2005). Deren epidemiologische Bedeutung und Behandlungsnotwendigkeit findet bislang auch keinen Einzug in die Gruppe der Belastungsstörungen des Diagnosesystems der ICD-10.

44.2 Gesamtbehandlungsplan

Die Datenlage hinsichtlich kontrollierter Studien zur Behandlung der akuten Belastungsreaktion, der PTBS sowie der Anpassungsstörungen ist sehr begrenzt. Einzig zur Behandlung der PTBS gibt es eine Vielzahl publizierter Studien, methodisch anspruchsvolle, doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte klinische Studien sind jedoch selten. Dabei sind Antidepressiva die am intensivsten untersuchte Stoffgruppe. Zur Therapie der akuten Belastungsreaktion existierten aufgrund der kurzen Krankheitsdauer und dem gutartigen und vorübergehenden Verlauf keine plazebokontrollierten Studien.

Einige viel versprechende Ansätze bedürfen einer Überprüfung und Reproduktion, andere weit verbreitete therapeutische Ansätze basieren nur auf klinischen Erfahrungen, ohne einer methodologischen Überprüfung unterzogen worden zu sein.

Die **Behandlung einer akuten Belastungsreaktion** dient neben der störungsfokussierten Behandlung automatisch der Prävention einer eventuell daraus hervorgehenden PTBS.

Grundsätzlich sollte die Gesamtbehandlungsstrategie in der Frühphase darauf abzielen, eine rasche Symptomlinderung und Verbesserung des Allgemeinbefindens zu erreichen. Der Einsatz einer psychopharmakologischen Intervention sollte darauf ausgerichtet sein, schnell eine Entlastung der Betroffenen herzustellen und eine erneute Konfrontation oder ein Wiedererleben mit dem Trauma zu verhindern. Hierbei muss die jeweils gewählte Behandlungsstrategie verschiedene Umgebungsfaktoren berücksichtigen. Hierzu zählen u. a.

- Patientenalter und -geschlecht,
- die individuelle Vorgeschichte,
- komorbide psychische und nichtpsychische Erkrankungen,
- die Neigung zu selbst- oder fremdaggressivem Verhalten.

Die Behandlungsstrategien sollten dabei auf die Behandlung vorliegender spezifischer Einzelsymptome oder Symptomcluster ausgelegt werden, damit die am stärksten belastenden Beschwerden das Ziel therapeutischer Intervention werden.

Die Behandlung der Symptome der in der ICD-10-Diagnosegruppe F43 zusammengefassten psychischen Störungen sollte grundsätzlich drei **therapeutische Prinzipien** beinhalten, die entweder alleine oder eher in Kombination Anwendung finden sollten. Diese drei Säulen sind

1. Psychopharmakotherapie,
2. Psychotherapie sowie
3. intensive Aufklärungsarbeit und unterstützende Maßnahmen.

Bis heute gibt es jedoch keine spezifisch für die Behandlung der drei Syndrome entwickelte psychotrope Medikation. Daher finden die bisher eingesetzten zentral wirksamen Substanzen Anwendung in Dosisbereichen, wie sie bei anderen psychischen Störungen erprobt und empfohlen werden.

Die etablierten **psychotherapeutischen Verfahren** zur Behandlung der PTBS gehen meist über 30–40 Therapiekontakte und einen Zeitraum von 6–9 Monaten. Allerdings wird empfohlen, mit einer derartigen Psychotherapie frühestens zwei Monate nach dem Trauma zu beginnen (Benkert et al. 2007), da es in den ersten Wochen nach einer traumatischen Erfahrung meist zur Spontanrückbildung der anfänglichen Symptomatik kommt. Studien zur Frühintervention nach einem akuten Trauma zeigten keine positiven Effekte (Maercker u. Karl 2005).

44.3 Neurobiologische und strukturelle Auswirkungen des (akuten) Psychotraumas

Die aktuelle Forschung zu den neurobiologischen Grundlagen der Psychotraumatisierung legt nahe, dass insbe-

sondere posttraumatische Belastungsstörungen durch spezifische neurobiologische Dysfunktionen (Yehuda u. McFarlane 1995; Charney 2004) mitbedingt sind, wodurch die Grundlage für eine rationale Pharmakotherapie gegeben ist. Jedes der störungsimmanenten Symptomcluster (Intrusion, Wiedererleben, Vermeidungsverhalten, Betäubungsgefühle, Hyperarousal) scheint durch verschiedene neurobiologische Mechanismen vermittelt zu werden, wodurch sich gezielte Targets für eine pharmakologische Intervention anbieten.

Auf **neuroendokrinologischer Ebene** weist die PTBS im Vergleich zur anderen psychischen Störungen eine Besonderheit auf: während depressive Patienten in 50–60% der Fälle eine Hypersekretion des Kortikotropin-Releasing-Hormons (CRH) ebenso wie eine Hyperkortisolämie mit einem gestörten Feedback-Mechanismus innerhalb der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) aufweisen, zeigen Patienten mit einer PTBS im Vergleich zu Gesunden trotz vermehrter CRH-Sekretion eine verminderte 24-Stunden-Kortisolsekretion und eine abgeschwächte ACTH-Reaktion (Kortikotropin) auf CRH. Hinzu kommen niedrigere basale Kortisolkonzentrationen und eine erhöhte Sensitivität auf die das Stresshormonsystem hemmenden Effekte von Dexamethason (Yehuda et al. 1993). Dieses Phänomen ist als **paradoxe Dysregulation der Stressachse** bei der PTBS bekannt geworden. Weitere Hinweise für eine vermehrte CRH-Sekretion bei der PTBS ergeben sich dadurch, dass eine vermehrte ACTH-Sekretion nach Gabe von Metyrapon, welches die adrenale Steroidbildung über die Konversion von 11-Desoxykortisol zu Kortisol blockiert, zu beobachten ist. Auch dieser Befund unterstützt die zentrale Rolle einer Glucokortikoidrezeptor-Überaktivität in den neuroendokrinen Auffälligkeiten von PTBS-Patienten (Ströhle 2003).

Neben spezifischen Dysregulationen verschiedener Neurotransmittersysteme (inklusive Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminsystem) und neuroendokriner Kreisläufe (beispielsweise HPA-Achse) mehren sich die Hinweise dafür, dass auch strukturelle und funktionelle **neuroanatomische Veränderungen** (Hull 2002) betroffen sind.

Befunde aus der funktionellen Bildgebung, Elektrophysiologie und Molekularbiologie haben zu neurobiologischen bzw. psychobiologischen Modellvorstellungen geführt, in deren Rahmen der **Hippokampusformation** eine besondere Bedeutung zukommt. Sie spielt für die Funktion des Kurzzeitgedächtnisses und die Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses ebenso eine entscheidende Rolle wie für die räumliche und zeitliche Erfassung von Sinneseindrücken. Eine Vielzahl von Studien konnte Defizite bei der Gedächtnisleistung von Vietnam-Veteranen (Uddo et al. 1993) und Opfern von sexuellem Missbrauch in der Kindheit beschreiben (Bremner et al. 1995).

Die massive Ausschüttung von Neurohormonen – wie es in traumatischen Situationen der Fall ist – führt nach neurobiologischen Modellvorstellungen u. a. zu einer Fehlfunktion der Hippokampusformation. Wahrnehmungseindrücke werden nicht mehr kategorial erfasst, sondern als zusammenhanglose Sinneseindrücke olfaktorischer, visueller, akustischer oder kinästhetischer Art wahrgenommen. Im Kontext von Psychotraumastörungen wird angenommen, dass ankommende traumatische Reize nicht hippokampal in das Bewusstsein eingespeist und damit in das explizite Gedächtnis gespeichert werden, sondern amygdaloid und damit im impliziten Gedächtnis fragmentiert abgelegt werden. Im Flashback werden dann fragmentierte Gedächtnisinhalte reaktualisiert, die sich in der traumatischen Situation verfestigt haben.

Mithilfe der funktionellen Bildgebung konnte vielfach eine **hippokampale Atrophie** bei Patienten mit PTBS mit Volumenminderungen der Hippokampusformation zwischen 5,0% und 26,0% nachgewiesen werden (Bremner et al. 1995; Gurvits et al. 1996). Einige Autoren sehen den Prozessverlauf der PTBS als primäre Ursache der Hippokampusatrophie und postulieren wichtige Implikationen für die Prävention einer PTBS. Allerdings wird auch diskutiert, dass ein prämorbid vermindertes Hippokampusvolumen das Risiko, unter bestimmten Umständen an einer PTBS zu erkranken, erhöht.

Auch könnten genetische Einflussfaktoren das Risiko erhöhen, an einer PTBS zu erkranken. So konnten Caspi et al. (2003) zeigen, dass ein **Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransporters** (5-HTT) das Risiko erhöht, in der Folge stressiger Lebensumstände an einer Depression zu erkranken. Denkbar wäre hier eine Analogie dahingehend, dass Individuen mit einem oder zwei kurzen Allelen in der Promotorregion des 5-HTT deutlich öfter an einer PTBS erkranken als solche Individuen, die homozygot für das lange Allel in der Promotorregion des Transporters sind.

Es konnte ebenso gezeigt werden, dass Patienten mit PTBS erhöhte **Noradrenalin-Plasmakonzentrationen** aufweisen (Yehuda et al. 1998). Auch wurden erhöhte Noradrenalinkonzentrationen in bestimmten Gehirnregionen bei der Exposition mit traumaassoziierten Stimuli gefunden (Pitman u. Delahanty 2005). Der **basolaterale Kern der Amygdala** (BLA) scheint sowohl in den erinnerungsverstärkenden Prozess emotionaler Erregung wie in die dadurch verursachte Angstkonditionierung involviert zu sein. Injektionen von Noradrenalin in den BLA verstärken die Konditionierung, wohingegen dieser Effekt durch die simultane Injektion des β-Blockers Propanolol blockiert wird (McGaugh et al. 2002).

Lerntheoretische Modelle gehen davon aus, dass das traumatische Ereignis als unkonditionierter Reiz wirkt, wodurch exzessiv Stresshormone freigesetzt werden. Diese führen zu einer übersteigerten Erinnerung an das Ereignis. Erinnerungen an das Trauma als konditionierte Stimuli

führen zu einem Abruf traumatischer Gedächtnisinhalte, wodurch erneut Stresshormone freigesetzt werden. Hierdurch werden im Sinne eines Kreislaufs mit positiver Rückkopplung traumatische Erinnerungen verstärkt.

Box

Aufgrund der neurobiologischen Zusammenhänge erscheinen frühere Einschätzungen, medikamentöse Behandlungsstrategien posttraumatischer Belastungsstörungen als reine Ergänzung der eigentlichen Therapie durch psychotherapeutische Interventionen anzusehen, heute überholt. Vielmehr geht man davon aus, dass die pharmakotherapeutische Intervention insbesondere auch hinsichtlich der Langzeitbehandlung der PTBS durch die gezielte Beeinflussung der Homöostase der verantwortlichen Neurotransmitter bei der Verhinderung und Unterdrückung typischer Symptome eine herausragende Rolle spielt (Charney 2004).

44.4 Pharmakotherapie: Allgemeine Therapieprinzipien

Box

Behandlungsziel bei Patienten mit akuten Belastungsreaktionen, posttraumatischen Belastungsstörungen oder Anpassungsstörungen ist zunächst die Verminderung aktueller Symptome sowie die Prävention und Behandlung mit der Belastung oder dem Trauma einhergehender komorbider Zustände, die bereits gegenwärtig sind oder traumaassoziiert entstehen. Hierbei geht es darum, Adaptionsmechanismen im Rahmen des Traumaerlebnisses zu verbessern und dysfunktionale Kognitionen zu verhindern, um dadurch die Traumaerlebnisse nicht im Sinne einer fortbestehenden Störung zu generalisieren.

Lange Zeit wurden die Möglichkeiten einer symptomorientierten Psychopharmakotherapie bei den drei Störungen bezweifelt. Unbestritten war jedoch ihr adjuvanter Einsatz aus psychotherapeutischer Sicht. Aufgrund des zunehmenden Verständnisses für neurobiologische Zusammenhänge im Rahmen der Ätiologie und Pathogenese dieser Störungen sowie nachweisbarer struktureller Veränderungen ist der Einsatz einer symptomorientierten Psychopharmakotherapie als kausaler Therapieansatz mit nachgewiesenem Erfolg zu werten.

Aufgrund der beschriebenen störungsbedingten Auswirkungen auf psychobiologischer Ebene stellt sich die Frage nach einer pharmakologischen Beeinflussbarkeit der chronifizierten Dysregulation. Dies gilt insbesondere für länger andauernde Störungen wie die PTBS. Aus neurobiologischer Sicht kommen für die **Psychopharmakotherapie traumaassoziierter Störungen** in Betracht:

- antiadrenerge Substanzen,
- Benzodiazepine,
- Opiatantagonisten und
- affektstabilisierende Pharmaka (z. B. Antidepressiva, aber auch Stimmungsstabilisatoren),
- neuerdings auch atypische Antipsychotika.

Dabei greift die psychopharmakologische Behandlung der Störungen in die Homöostase zentraler und peripherer Transmitter ein, sie muss zwischen den unterschiedlichen syndromalen Ausprägungen sinnvoll vermitteln und sollte eine Harmonisierung bewirken. Darüber hinaus ist eine Pharmakotherapie wünschenswert, die das Spektrum von **komorbiden Störungen** mit erfasst (z. B. Depressionen und Angststörungen).

Das Erleben belastender oder traumatisierender Ereignisse führt beim betroffenen Individuum zu einer Aktivierung

- des adrenergen Systems,
- des kortikotropen Systems sowie
- des Opiatsystems.

Die **Aktivierung des adrenergen Systems** hat auf den Ebenen des zentralen und peripheren Nervensystems erhebliche Auswirkungen, weil hierdurch Orientierungs- und Schreckreaktionen sowie selektive Aufmerksamkeitsprozesse ausgelöst werden. Durch eine Aktivierung des Locus coeruleus erfolgt eine Ausschüttung von Noradrenalin, welches mit dem psychopathologischen Bild der Intrusionen in Verbindung gebracht wird. Durch eine Aktivierung der Amygdala und deren Verbindung mit Kerngebieten im Hirnstamm über die Stria terminalis erfolgt eine Aktivierung der Nebennierenrinde, wodurch Adrenalin und Noradrenalin freigesetzt werden. Die Freisetzung von Katecholaminen führt konsekutiv zu einer Erhöhung von Herzfrequenz sowie Blutdruck und steigert die Glucoseaufnahme in die Zelle.

Entsprechend des Stresskonzepts führt diese Bereitstellungsreaktion zu einer vermehrten **Freisetzung von CRH** aus dem Hypothalamus, wodurch die Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse folgt. ACTH wiederum fördert grundsätzlich die Ausschüttung von Kortisol aus der Nebennierenrinde mit einem vielfältigen Wirkprofil. Die erhöhte Freisetzung von Katecholaminen zieht ebenfalls eine erhöhte Freisetzung von ACTH nach sich, sodass in der Stresssituation CRH und Katecholamine in der Freisetzung von Kortisol synergistisch wirken.

Dass β-Endorphin und ACTH gleichzeitig von ihrem Vorläuferprotein POMC (Proopiomelanokortin) abgespalten und aus der Hypophyse freigesetzt werden, könnte dazu beitragen, dass in Extremsituationen der **Opiatspiegel ansteigt** und eine Schmerzreduktion die Folge ist (Bering et al. 2002).

44.5 Störungsspezifische Pharmakotherapie

44.5.1 Akute Belastungsreaktion

Im Rahmen akuter Krisen können unterschiedliche psychopathologische Zustandsbilder entstehen. Bei der Behandlung akuter Belastungsreaktionen, beispielsweise bei akuten Erregungs- und Angstzuständen oder depressiven Dekompensationen, findet eine ganze Reihe unterschiedlicher Substanzen ihren Einsatz. Akute Erregungs- und Angstzustände oder depressive Syndrome erfordern eine symptomorientierte, rasch einsetzende pharmakologische Wirksamkeit.

Kriseninterventionen bei akuten Stresssituationen sollten dazu dienen, eine emotionale Entlastung zu erzielen, um dadurch den Patienten wieder handlungsfähig zu machen. Eine effektive Behandlung sollte dabei neben der pharmakologischen Intervention psychotherapeutische Aspekte, psychoedukative Anteile und unterstützende Maßnahmen enthalten.

Pharmakotherapie bei akuter Belastungsreaktion

Im Rahmen einer symptomorientierten Pharmakotherapie bei akuter Belastungsreaktion erscheint der kontrollierte Einsatz von **Benzodiazepinen** dann sinnvoll, wenn Angst-, Spannungs- und Erregungszustände oder Schlafstörungen kurzzeitig behandelt werden müssen. Auch die Gabe eines rasch sedierenden Antipsychotikums kann im Einzelfall indiziert sein. Die Gabe von Benzodiazepinen ist insbesondere dann sinnvoll, wenn durch ein Gespräch keine ausreichende Beruhigung eingetreten ist oder wenn, wie z. B. bei Erregungszuständen im Rahmen akuter Belastungsreaktionen, durch Medikation überhaupt erst ein Gespräch möglich ist. Allerdings konnten keine positiven Hinweise dafür gefunden werden, dass eine Gabe von Benzodiazepinen bei akuter Belastungsreaktion protektiv im Sinne einer Verhinderung beispielsweise posttraumatischer Belastungsstörungen wirkt (Mellman et al. 2002). Ihr Einsatz sollte daher auf die Akutintervention ausgerichtet sein, und die Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung insbesondere bei Patienten mit komorbiden Suchterkrankungen sollte zu einer kritischen Haltung gegenüber der längerfristigen Verabreichung von Benzodiazepinen führen. Jedoch konnten Kosten et al. (2000) in einer naturalistischen Studie an 300 Kriegsveteranen mit PTBS und komorbidem Substanzabusus keine negativen Auswirkungen einer Benzodiazepingabe auf die klinische Symptomatik ermitteln.

Studien zum Einsatz von **Antidepressiva** bei akuten Belastungsreaktionen liegen aus dem pädiatrischen Bereich vor. Zwei Studien untersuchten die Wirksamkeit von **Imipramin** und **Fluoxetin** bei schwerstverbrannten Kindern. Eine Studie untersuchte 128 Kinder einer Intensivstation, die entweder Imipramin oder Fluoxetin erhielten. Insgesamt seien bei beiden Substanzen gute Remissionen der akuten klinischen Symptomatik erreicht worden (Tcheung et al. 2005). Robert et al. (1999) untersuchten den Effekt von Imipramin ebenfalls bei schwerstverbrannten Kindern in einer Doppelblindstudie entweder mit Imipramin oder Chloraldurat. Dabei zeigte sich Imipramin hinsichtlich der Reduktion vorliegender Symptome akuter Belastungsreaktionen überlegen.

Box

Vor dem Hintergrund positiver Effekte selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) bei PTBS und bei der Annahme einer Begünstigung posttraumatischer Belastungsstörungen durch eine früh auftretende depressive Entwicklung bei akuter Belastungsreaktion, erscheint der Einsatz von SSRI indiziert. Auch Substanzen, welche die adrenerge und noradrenerge Aktivität modulieren, könnten positive Auswirkungen auf die Entwicklung einer PTBS haben. Allerdings fehlen hierzu kontrollierte Studien.

Andere therapeutische Ansätze zur Verhinderung negativer Auswirkungen akuter Belastungsreaktionen resultieren aus ätiologischen Überlegungen zur PTBS-Entstehung heraus. So könnten Substanzen, die das so genannte Kindling vermindern, beispielsweise **Valproat**, der Entwicklung einer PTBS vorbeugen. Nach dem **Kindling-Modell** führt auch bei der PTBS die wiederholte Präsentation von unterschwelligen Reizen zu einer Sensitivierung des limbischen Systems mit erhöhter neuronaler Aktivität (Post et al. 1997). Die Antikindling-Wirkung von Valproat dämpft eine durch wiederholte Stressoren verursachte abnorme Aktivität limbischer Neurone und könnte so negative Auswirkungen verhindern. Klinische Überprüfungen zur Wirksamkeit und zum sinnvoll gewählten Einsatzzeitpunkt oder der Behandlungsdauer stehen jedoch aus.

Schließlich könnten aufgrund der Annahme, dass CRH-Rezeptoren in den Prozess verlängerter Stressreaktionen involviert sind, Modulatoren der CRH-Aktivität auch die Auswirkungen akuter Stressreaktionen beeinflussen. Jedoch bedürfen alle theoretischen Modelle und die darin implizierte Beeinflussbarkeit pharmakologischer Substanzen einer empirischen Überprüfung. Zu keiner der genannten Substanzen liegen bisher Studien in den hier besprochenen Indikationen vor.

44.5.2 Posttraumatische Belastungsstörung

Die Pharmakotherapie der PTBS richtet sich nach der jeweiligen syndromalen Ausprägung, dem Schweregrad

und der Komorbidität der Störung und dient u. a. dazu, den psychotherapeutischen Verlauf zu stützen. Hierzu gehört die Distanzierung vom traumatischen Geschehen, die Verhinderung von Übererregungsphänomenen (z. B. Reizbarkeit, Affektstörungen, Schreckhaftigkeit oder Alpträume), aber auch die Minderung von Symptomen aus dem depressiven Spektrum (Interessenverluste, sozialer Rückzug und Konzentrationsstörungen). Auf der phänomenologischen Ebene fordert die Behandlung der PTBS ein breites Anforderungsprofil, da z. T. gegenläufige psychopathologische Syndrome (z. B. Intrusion/Vermeidung) behandelt werden müssen.

Pharmakotherapie bei PTBS

Die pharmakologische Behandlung der PTBS hat positive Effekte auf jedes der drei Hauptsymptome:
- Wiedererleben,
- Vermeidungsverhalten und
- Hyperarousal.

Stein et al. (2006) kamen im Rahmen ihrer Metaanalyse von insgesamt 35 randomisierten, plazebokontrollierten Kurzzeitstudien zur allgemeinen Pharmakotherapie der PTBS (17 Studien untersuchten SSRI vs. Plazebo), zu dem Ergebnis, dass eine pharmakotherapeutische Intervention effektiv hinsichtlich der Reduktion der Hauptsymptome der PTBS sowie komorbider depressiver Erkrankungen und einer allgemeinen Instabilität waren. Demnach respondierten signifikant mehr Patienten auf eine Medikation (59,1%) als auf Plazebo (38,5%). Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage dieses Cochrane-Reviews unterstützen die Autoren die Stellung von **SSRI als Pharmakotherapie der ersten Wahl** der PTBS.

Antidepressiva

Antidepressiva sind die bisherige Hauptstütze der pharmakologischen Behandlung von PTBS, und eine Vielzahl kontrollierter klinischer Studien unterstreicht ihre herausragende Stellung. Hierbei finden sich Studien mit SSRI, trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmer) und Antidepressiva neuerer Generation wie Mirtazapin oder Venlafaxin. Zwei richtungweisende Studien von Kosten et al. (1991) sowie Davidson et al. (1990) zeigten positive Ergebnisse für Imipramin und den in Deutschland nicht erhältlichen MAO-Hemmer Phenelzin.

Mittlerweile haben zwei SSRI (Sertralin und Paroxetin) die FDA-Zulassung zur Behandlung der PTBS erhalten. Grundlage hierfür waren mehrere randomisierte, plazebokontrollierte Multicenterstudien (z. B. Brady et al. 2000; Davidson et al. 2001; Marshall et al. 2001; Tucker et al. 2001).

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

Eine Vielzahl methodisch anspruchsvoller plazebokontrollierter Doppelblindstudien zur Wirksamkeit von SSRI wurde in den vergangenen Jahren publiziert.

Eine fünfwöchige, plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit **Fluoxetin**, dem ersten FDA-zugelassenen SSRI für die Behandlung von Depressionen, bei Kriegsveteranen und Nichtkriegsveteranen mit PTBS, ergab eine signifikante Verbesserung der CAPS-Skala (*Clinician-Administered PTSD Scale* zur Diagnose und Schweregradserfassung der PTBS), jedoch waren die Ergebnisse für die Nichtkriegsveteranen deutlicher ausgeprägt (van der Kolk et al. 1994). Zwei plazebokontrollierte Doppelblindstudien über zwölf Wochen bei insgesamt mehr als 350 Patienten zeigten eine deutliche Überlegenheit von Fluoxetin über Plazebo. In der größeren der beiden Studien zeigte sich ein besseres Ansprechen insbesondere bei den Patienten, die männlichen Geschlechts waren, kriegsassoziierte Störungen hatten und jüngeren Alters waren (Martenyi et al. 2002).

Sertralin war der erste in den USA zur Behandlung der PTBS zugelassene SSRI. Mittlerweile gibt es mehrere multizentrische plazebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Sertralin bei PTBS. Brady et al. (2000) konnten in einer zwölfwöchigen Studie an 187 Patienten ein signifikant höheres Ansprechen bei Sertralin (53%) gegenüber Plazebo (32%) ausmachen. Auch Davidson et al. (2001) zeigten bei gleichem Studiendesign eine signifikante Überlegenheit von Sertralin gegenüber Plazebo.

Die positiven Eigenschaften von **Paroxetin** bei Depressionen mit ausgeprägter Ängstlichkeit sowie die Ergebnisse einer offenen Studie führten dazu, Paroxetin näher zu untersuchen. Zwei große randomisierte Doppelblindstudien mit 307 bzw. 551 Patienten zeigten eine signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo. Die erstgenannte Studie von Tucker et al. (2001) bediente sich flexibler Paroxetin-Tagesdosen zwischen 20 mg und 50 mg, die letztgenannte Studie zeigte unter festen Paroxetin-Dosierungen mit 20 mg oder 40 mg eine deutliche Überlegenheit gegenüber Plazebo (Marshall et al. 2001). **Paroxetin ist der einzige zur Behandlung der PTBS in Deutschland zugelassene SSRI.**

Box

Aufgrund der Datenlage und ihres Zulassungsstatus müssen SSRI derzeit als Substanzgruppe der ersten Wahl betrachtet werden. Die Substanzen haben ihre Wirksamkeit für Symptome aus dem gesamten Spektrum des basalen posttraumatischen Belastungssyndroms gezeigt. Darüber hinaus haben SSRI eine gute Wirksamkeit in Bezug auf komorbide Störungen aus der Gruppe des PTBS-assoziierten Vermeidungsverhaltens (z. B. Depression) und Hyperarousals (z. B. Angst, Impulsstörung usw.).

Antidepressiva mit anderen Wirkmechanismen

Antidepressiva wie **Mirtazapin** oder **Venlafaxin** verfügen über Wirkmechanismen, die neben dem Serotonin- auch den Noradrenalinstoffwechsel beeinflussen. Weil auch Noradrenalin eine Rolle in der Pathogenese der PTBS spielt, legt dies eine Wirksamkeit auch von Substanzen mit dualem Wirkmechanismus nahe. Nachdem erste offene Studien mit Venlafaxin eine Verbesserung der PTBS-, nicht aber der depressiven Symptome gezeigt hatten, konnte in einer großen multizentrischen Studie über 24 Wochen bei 329 Patienten eine signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Plazebo hinsichtlich der Senkung des CAPS-Scores gemessen werden, jedoch keine Verbesserung hinsichtlich Hyperarousal (Davidson et al. 2006). Mirtazapin wurde in einer kleinen offenen und einer etwas größeren kontrollierten Studie geprüft. Davidson et al. (2003) wiesen in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie an 29 Patienten eine Überlegenheit von Mirtazapin gegenüber Plazebo nach. Eine Übersicht über randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit neuerer Antidepressiva zeigt ◘ Tab. 44.2.

Trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer

Kasuistiken sowie einige offene Studien zum Einsatz trizyklischer Antidepressiva bei PTBS ergeben ein gemischtes Bild hinsichtlich der Wirksamkeit bei PTBS. Drei plazebokontrollierte Studien mit **Desipramin** (Reist et al. 1989), **Amitriptylin** (Davidson et al. 1990) und **Imipramin** (Kosten et al. 1991) zeigten inkonsistente Ergebnisse, wobei die letztgenannte Studie die besten Ergebnisse hinsichtlich des Symptoms Intrusion aufwies.

Zwei, allerdings sehr kleine, plazebokontrollierte Doppelblindstudien zur Wirksamkeit des MAO-Hemmers **Phenelzin** zeigten inkonsistente Ergebnisse (Kosten et al. 1991).

Atypische Antipsychotika

Es gibt ein wachsendes Interesse an der Anwendung atypischer Antipsychotika bei PTBS. Positive Ergebnisse insbesondere bei psychotischen Symptomen im Rahmen von kriegsbedingten PTBS weisen neben einzelnen, allerdings meist sehr kleinen, plazebokontrollierten Studien verschiedene Kasuistiken und Serien von Einzelfallberichten auf.

Stein et al. (2002) konnten in einer randomisierten Doppelblindstudie bei SSRI-therapierefraktären Kriegsveteranen einen positiven **Augmentationseffekt** durch die additive Gabe von **Olanzapin** insbesondere hinsichtlich der Depressivität sowie eines gestörten Schlafverhaltens ausmachen. Positive Effekte bei bislang erfolglos behandelten Alpträumen und Schlaflosigkeit geben auch Einzelfallberichte bei Kriegsveteranen wieder. Jedoch war in einer kleinen Doppelblindstudie an allerdings nur 15 Patienten, von denen zehn Olanzapin erhielten, kein Unterschied zwischen Olanzapin und Plazebo nachweisbar.

◘ **Tab. 44.2.** Randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit neuerer Antidepressiva bei PTBS

Autoren	Substanz	Anzahl Patienten	Dauer (Wochen)	Wirksamkeit
van der Kolk et al. (1994)	Fluoxetin	64	5	Signifikant reduzierte PTBS-Symptomatik, gemessen mit CAPS
Connor et al. (1999)	Fluoxetin	53	12	Signifikante Symptomverbesserung bei Fluoxetin gegenüber Plazebo
Martenyi et al. (2002)	Fluoxetin	305	12	Signifikante Symptomverbesserung der Fluoxetin-Gruppe bei allen gemessenen Skalen (CAPS CGI-S, CGI-I, HAM-A, MADRS)
Tucker et al. (2001)	Paroxetin	307	12	Signifikante Symptomverbesserung in allen gemessenen Clustern gegenüber Plazebo
Marshall et al. (2001)	Paroxetin	551	12	Signifikante Symptomverbesserung in allen gemessenen Clustern gegenüber Plazebo
Brady et al. (2000)	Sertralin	187	12	Signifikante Symptomverbesserung im CAPS-2-Gesamt-Score, nicht jedoch bei Intrusion und Wiedererinnerung
Davidson et al. (2001)	Sertralin	208	12	Signifikante Symptomverbesserung in den gemessenen Scores CAPS-2, IES, CGI-I sowie CGI-S
Davidson et al. (2006)	Venlafaxin	329	24	Signifikante Symptomverbesserung bezogen auf Wiedererinnerung und Vermeidung, nicht jedoch für Hyperarousal
Davidson (2003)	Mirtazapin	29	8	*SPRINT Global Improvement Measure*, Überlegenheit von 64,7% zu 20,0%

CAPS Clinician-Administered PTSD Scale, CGI Clinical Global Impressions, HAM-A Hamilton-Angstskala, *MADRS Montgomery-Asberg Depression Scale, IES Impact of Event Scale, SPRINT Short Posttraumatic Stress Disorder Rating Interview*

Eine ebenfalls positive additive Wirkung von **Risperidon** bei vielfältigen PTBS-Symptomen konnte von Bartzokis et al. (2005) gezeigt werden. In einer fünfwöchigen plazebokontrollierten Doppelblindstudie erzielten die meisten der 40 eingeschlossenen Kriegsveteranen eine signifikante Verbesserung gegenüber Plazebo bei psychotischen Symptomen (*Positive and Negative Symptoms Scale*, PANSS) ebenso wie im CAPS-Score.

Für **Quetiapin** konnte in einer offenen Studie bei Patienten mit PTBS und psychotischen Symptomen ein sehr guter therapeutischer Effekt nachgewiesen werden. Innerhalb der zwölfwöchigen Studie konnten alle Scores der gemessenen Skalen CAPS, PANSS und CGI-S deutliche Verbesserungen aufzeigen (Kozaric-Kovacic u. Pivac 2007). Daneben berichten verschiedene Kasuistiken und Serien von Kasuistiken ebenfalls über positive Erfolge beim Einsatz von Quetiapin. In einer achtwöchigen Studie bei 15 PTBS-Patienten, die trotz suffizienter SSRI-Medikation weiterhin ausgeprägte störungsspezifische Symptome aufwiesen, konnte eine durchgängige Verbesserung der Symptome Wiedererleben, Hyperarousal und Vermeidung unter mittleren Tagesdosierungen von 216 mg Quetiapin gezeigt werden (Ahearn et al. 2006).

Für **Aripiprazol** und **Ziprasidon** liegen bisher lediglich Fallberichte vor, die eine Wirksamkeit bei der PTBS nahe legen.

Box

Atypische Antipsychotika zeigen durchweg positive Eigenschaften bei der Behandlung von PTBS. Allerdings muss ihr Einsatz durch größere plazebokontrollierte Studien abgesichert werden, bevor ihr breiterer klinischer Einsatz empfohlen werden kann.

Benzodiazepine

Benzodiazepine hemmen als GABAerge Substanzen noradrenerge Funktionen in basolateralen Kerngebieten der Amygdala. Es konnte zwar gezeigt werden, dass GABAerge Substanzen die stresshormonvermittelte Erinnerungsbildung im Tierversuch beeinflussen, allerdings waren Benzodiazepine hier wenig effektiv, wenn sie postexpositionell verabreicht wurden. In ähnlicher Weise erbrachte eine prospektive Studie zum Einsatz von Clonazepam und Alprazolam nach einem Trauma keine positiven Effekte (Gelpin et al. 1996).

Benzodiazepine sind effektive Anxiolytika und bewirken typische Antiarousal-Effekte, ohne jedoch Intrusionen und Vermeidungssymptome zu reduzieren. Daher haben Benzodiazepine in der Summe offensichtlich keine Vorteile gegenüber anderen Substanzklassen, die für die Behandlung einer PTBS verwendet werden. Daher können Benzodiazepine nicht als Monotherapeutikum bei der Behandlung einer PTBS empfohlen werden. Das Indikationsprofil richtet sich insbesondere auf PTBS-Symptome, bei denen Übererregung und vegetative Entgleisungen mit Schlaflosigkeit unbeherrschbar im Vordergrund stehen. Benzodiazepine können in diesen Fällen vorübergehend parallel zu einer antidepressiven Therapie Anwendung finden. Häufig werden sie in der akuten psychotraumatischen Belastungssituation verabreicht. Dies erfolgt unter der Vorstellung, sowohl Zustände des *freezings* zu lösen (z. B. Lorazepam) als auch Erregungszustände in den Griff zu bekommen. Allerdings fehlen kontrollierte klinische Studien.

Antiadrenerge Substanzen

Auf den Annahmen des Modells von Pitman und Delahanty (2005) zur Pathogenese der PTBS fußt die therapeutische Option, die Entstehung einer PTBS dadurch zu verhindern, dass die stresshormonvermittelte Verstärkung traumatischer Erinnerung durch eine Blockade dieser Kreisläufe erfolgen könnte.

Die aussichtsreichste Substanz scheint der β-Rezeptorenblocker **Propranolol** zu sein, welcher postsynaptisch β-adrenerge Rezeptoren blockiert. Entsprechend ihrer Hypothese rechtfertigen diese Autoren den Einsatz dadurch, dass durch die Blockade postsynaptischer Noradrenalinrezeptoren eine Verminderung der hormonell verstärkten Gedächtnisprägungen sowie der Angstkonditionierung erfolgt (Pitman u. Delahanty 2005). Hierzu konnten zwei kleinere Studien, von denen eine offen, die andere doppelblind und plazebokontrolliert angelegt waren, eine reduzierte physiologische Antwort bei Wiedererinnerung an Traumata sowie eine Reduktion von PTBS-Symptomen zeigen, wenn innerhalb von 6–20 h nach Exposition eine Gabe von Propranolol über 10–20 Tage erfolgte (Pitman et al. 2002).

Zudem gibt es Studien, die eine Effektivität des α_1-Rezeptorantagonisten **Prazosin** zeigen. Eine 20-wöchige plazebokontrollierte Studie konnte bei Vietnam-Veteranen zeigen, dass Alpträume und Schlafstörungen unter der Behandlung mit Prazosin verbessert werden können (Raskind et al. 2003).

Ein weiterer denkbarer Ansatz, um verstärkte posttraumatische Gedächtnisprägungen zu verhindern, wäre die Verabreichung von Substanzen, die präsynaptisch wirken und dadurch eine Noradrenalinausschüttung verhindern. In Frage kommen hier α_2-Agonisten wie **Clonidin** oder **Guanfacin**.

Eine Studie zum Einsatz von **Morphinen** bei brandverletzten Kindern konnte zeigen, dass die Kinder, die in hohen Dosen Morphine erhielten, signifikant weniger Symptome einer PTBS ausbildeten als Kinder mit niedrigen Morphingaben (Saxe et al. 2001). Allerdings ist auch denkbar, dass durch die analgetische Wirkung der Morphine die Intensität des konditionierten Stimulus verhindert wurde.

Stimmungsstabilisatoren

Abgesehen von einigen älteren aussichtsreichen Berichten gibt es wenige Studien über den Einsatz von Lithium oder antikonvulsiven Stimmungsstabilisatoren im Rahmen einer PTBS. Lediglich Fallberichte zeigten eine positive Wirkung von **Lithium** bei PTBS, insbesondere hinsichtlich des Symptoms der Irritierbarkeit.

Eine einzelne kleine plazebokontrollierte Doppelblindstudie existiert zum Einsatz von **Lamotrigin** bei PTBS (Hertzberg et al. 1999). Von 14 Patienten erhielten zehn Lamotrigin mit einer Maximaldosis von 500 mg. Hier zeigte sich eine Verbesserung der Symptome Wiedererleben und Vermeidungsverhalten bei 50% der Patienten gegenüber 25% in der Plazebogruppe.

Plazebokontrollierte Studien zur Anwendung anderer Antikonvulsiva wie Valproat oder Carbamazepin existieren bisher nicht.

Zusammenfassende Darstellung der Pharmakotherapie der PTBS

- **SSRI** sind die mittlerweile am besten untersuchte Stoffgruppe zur Behandlung der PTBS. Aufgrund großer klinischer Untersuchungen müssen sie als **Goldstandard** zur Behandlung dieser Störung gelten.
- Auch für MAO-Hemmer und trizyklische Antidepressiva werden in älteren Studien teils gute Wirksamkeiten beschrieben. Die Datenlage ist hier jedoch deutlich schlechter. Zudem kann das Nebenwirkungsprofil nachteilig sein.
- Auch andere pharmakologische Ansätze erscheinen viel versprechend. Antiadrenerge Substanzen haben möglicherweise einen protektiven Effekt, indem sie gegen die adrenerge Hyperaktivität wirken, die bei der PTBS auftritt. Ihren Platz dürften sie insbesondere in frühen Behandlungsphasen erlangen, dann, wenn sie möglicherweise dabei helfen, die Verfestigung der Symptome zu vermindern und dadurch einer Chronifizierung der Störung vorzubeugen. Stimmungsstabilisatoren könnten einen pharmakologischen Effekt dadurch erzielen, dass sie die Sensibilisierung des limbischen Systems während der ersten Wochen nach dem Erleben eines Traumas reduzieren. Auch könnten Sie eine Rolle bei der Behandlung chronischer und komplexer PTBS-Symptomatiken spielen, insbesondere, wenn Stimmungsinstabilitäten oder aggressives und impulsives Verhalten vorliegen.
- Mit der Einführung atypischer Antipsychotika wurde eine Möglichkeit geschaffen, schwerer erkrankte Patienten nebenwirkungsärmer zu behandeln, wenn das Behandlungskonzept mit Antidepressiva nicht zu einer ausreichenden Besserung führt.
- Die Anwendung von **Benzodiazepinen** sollte insgesamt **zurückhaltend** und unter strenger Indikationsstellung erfolgen. Erstens wird die Wirksamkeit für die Behandlung von Intrusionen und Vermeidungssymptomen angezweifelt, und zweitens leistet die Anwendung von Tranquilizern komorbiden Suchterkrankungen Vorschub.
- Als grundsätzliche Behandlungsempfehlung der PTBS wird nach einer Akuttherapie von mindestens zwölf Wochen eine Erhaltungstherapie und Rückfallprophylaxe, vorrangig mit SSRI, von mindestens 6–12 Monaten empfohlen (Asnis et al. 2004).
- Insbesondere die komplexe PTBS mit einem langwierigen Verlauf, wie sie z. B. bei Patienten auftritt, die ein länger dauerndes Trauma durchlebt haben, erfordert den Einsatz unterschiedlicher Therapiestrategien sowohl psychopharmakologischer als auch psychotherapeutischer Art.
  Auf pharmakologischer Ebene gibt es keine differenzierten evidenzbasierten Empfehlungen, vorliegende Daten aus den wenigen plazebokontrollierten und einigen offenen Studien werden ergänzt durch Kasuistiken, aus denen sich sinnvolle klinische Vorgehensweisen ableiten lassen. Die medikamentöse Einzelfallentscheidung richtet sich in diesem Fall aber immer nach der klinischen Erfahrung, den Patientencharakteristika und der syndromalen Ausprägung der Störung.

Box

Eine grundsätzliche Empfehlung, ab wann und über welchen Zeitraum eine pharmakologische Intervention zur Behandlung der PTBS erfolgen sollte, lässt sich nur vom individuellen klinischen Bild ableiten. Auch die zu wählenden Dosisbereiche der eingesetzten Substanzen lassen sich nicht grundsätzlich festlegen und sind am klinischen Bild orientiert zu bestimmen. Dabei sollten sie in der Regel denjenigen Dosisbereichen entsprechen, wie sie zur Behandlung beispielsweise von Depressionen oder anderen affektiven Störungen Anwendung finden.

44.5.3 Anpassungsstörungen

Die geringe Anzahl an Studien, die die Effektivität einer medikamentösen oder psychotherapeutischen Behandlung unter naturalistischen Bedingungen oder mittels randomisierter, kontrollierter Studien untersuchten, führt zur Notwendigkeit einer Therapie, die sich an einer sorgfältigen Analyse der individuellen Problemlage orientiert.

Pharmakotherapie der Anpassungsstörungen

Durch einen syndromatologisch orientierten Einsatz einer Pharmakotherapie der Anpassungsstörung steht eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen zur Behandlung zur Verfügung. Zugelassen ist hingegen keine Substanz.

Wichtig ist eine Orientierung an dem vorherrschenden Erscheinungsbild der Anpassungsstörung, wie sie durch die fünfte Stelle im ICD-10 näher spezifiziert wird.

Angesichts der Erkenntnis aus verschiedenen klinischen Studien, die zeigen, dass Anpassungsstörungen häufig das Zeitkriterium von sechs Monaten überschreiten und eine Spontanremission in den seltensten Fällen auftritt, kommen dem Einsatz bestimmter Psychotherapieverfahren, beispielsweise unterschiedlichen Verhaltenstherapieansätzen mit verschiedenen Umfängen und Indikationsstellungen, v. a. aber auch der psychopharmakologischen Intervention eine besondere Bedeutung zu.

Hameed et al. (2005) untersuchten an einer kleinen Stichprobe von 33 Patienten, die an einer Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion litten, die Wirksamkeit einer antidepressiven Medikation, schwerpunktmäßig **SSRI**, im Vergleich zu 63 Patienten mit *major depression*. Im Ergebnis dieser retrospektiven Betrachtung zeigte sich bei Patienten mit Anpassungsstörung unter antidepressiver Medikation innerhalb der ersten sechs Monate eine doppelt so hohe Ansprechrate wie bei Patienten mit *major depression*. Daher empfehlen die Autoren eine antidepressive Pharmakotherapie auch bei Anpassungsstörung (Hameed et al. 2005).

Eine naturalistische Studie an 55 Patienten mit Anpassungsstörung und einem Mischbild aus Angst und Depression berichtet positive Effekte von **Trazodon**. Nach 56 Tagen zeigte sich eine Remissionsrate von über 65% der Patienten. Positive Wirkungen auf ein gestörtes Schlafverhalten sowie eine Ängstlichkeit seien bereits nach sieben Tagen aufgetreten, eine antidepressive Wirkung nach 14 Tagen (Galecki et al. 2005). Zur Untersuchung der Wirksamkeit des Benzodiazepins **Lorazepam** im Vergleich zu **Etifoxin**, einem Nichtbenzodiazepin-Tranquilizer, bei 191 Patienten mit einer Anpassungsstörung mit gemischter Reaktion aus Angst und Depression, zeigte sich eine ähnliche Wirksamkeit hinsichtlich anxiolytischer Effekte bei beiden Substanzen. Jedoch kam es bei den Patienten, die mit Etoxifin behandelt wurden, zu weniger Nebenwirkungen und insbesondere auch zu signifikant weniger Wiederauftreten der ängstlichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Nguyen et al. 2006).

44.6 Kombination von Pharmakotherapie und Psycho- und Soziotherapie

Neben der Pharmakotherapie dieser komplexen Störungsgruppe stehen verschiedene psychotherapeutische Verfahren zur Verfügung (■ Übersicht: Kombination von antidepressiver Pharmako- und Psychotherapie bei der PTBS).

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden insbesondere bei der PTBS erfolgreich psychotherapeutische Methoden entwickelt. Die Evaluation zeigte, dass von den Psychotherapiemethoden insbesondere die **traumafokussierte kognitive Verhaltenstherapie** (KVT) und die **EMDR-Methode** (*eye movement desensitization and processing*) positive Studienergebnisse mit den höchsten Effektstärken aufwiesen (Hofmann et al. 2005; Rothbaum et al. 2003). Die **Exposition** mit dem traumatischen Ereignis steht im Fokus der als erfolgreich evaluierten Therapien. Die Exposition wird vorbereitet über die Vermittlung des Krankheitsbildes der PTBS und die Aufklärung über die Symptome mit dem Ziel des Verstehens und der Akzeptanz des Zustands. Bei der verhaltenstherapeutischen Exposition wird das traumatische Ereignis mehrfach wiederholt berichtet, bis eine Habituation, d. h. eine Gewöhnung mit abgeschwächter Reaktion bei Konfrontation mit den Erinnerungen an das Trauma, erfolgt. Hier sollte sowohl pharmakotherapeutisch als auch psychotherapeutisch eine ausreichende Stabilisierung der Patienten gewährleistet sein, da die Exposition sehr belastend sein kann. Ansonsten könnten eine Retraumatisierung, eine Zunahme der Symptomatik oder ein Therapieabbruch auftreten.

Bei der Exposition mittels EMDR werden mit dem Trauma assoziierte Bilder, Kognitionen, Wahrnehmungen oder Gefühle mit einer bilateralen sensorischen Stimulation über Augenbewegungen, auditive oder taktile Stimulation bearbeitet, bis die Belastung geringer wird.

Interessant erscheinen insbesondere jüngere Erkenntnisse zur Stressbearbeitung nach einem belastenden Ereignis. Das Konzept des *Critical Incident Stress Management* (CISM) von Mitchell und Everly (2005) sieht beispielsweise Maßnahmen zur akuten Kriseninterventionund zur Prävention posttraumatischer Belastungsstörungen auch durch ein gezieltes **Debriefing** vor. Hierbei soll einem strukturierten Gesprächsmodell zufolge das Erlebte psychotraumatologisch nachbereitet werden, um dadurch der Entstehung einer PTBS vorzubeugen. Jedoch konnte ein Cochrane-Review keine Belege dafür finden,

dass PTBS durch ein Debriefing verhindert werden konnten (Suzanna et al. 2002). Eine Studie zeigte sogar, dass durch Debriefing negative Langzeitergebnisse hinsichtlich der Entstehung einer PTBS beobachtet werden können (Mayou et al. 2000). Aus diesem Grund sei ein routinemäßiges Debriefing in der Folge eines Traumas nicht empfehlenswert.

Kombination von antidepressiver Pharmako- und Psychotherapie bei der PTBS

- Therapie der ersten Wahl ist KVT oder EMDR. Beide Therapien können gleichwertig angewandt werden.
- Bei schweren Formen, insbesondere wenn sie von starken Angstsymptomen oder Depressionen begleitet werden, kann gleich zu Beginn mit einem SSRI kombiniert werden.
- Bei fehlender Response oder Partialresponse unter KVT oder EMDR sollte ein SSRI verordnet werden, danach bei fehlender Besserung auch ein anderes Antidepressivum.
- Es gibt keine aussagekräftigen Studien, die Vorteile einer Kombination gegenüber der Monotherapie mit Antidepressiva, KVT oder EMDR zeigen würden.

Box

Durch psychopharmakologische Interventionen in Kombination mit psychologisch-psychotherapeutischen Maßnahmen können bei akuten Stress- oder Belastungsreaktionen, PTBS sowie Anpassungsstörungen bei einer Vielzahl von Patienten deutliche Symptomverbesserungen erreicht werden. Das Erzielen einer vollständigen Remission erscheint jedoch insbesondere für die PTBS selten. Evidenzbasierte Aussagen zur Wirksamkeit kombinierter Interventionsstrategien liegen bislang nicht vor, sie erscheinen aber in Anbetracht der Chronizität der PTBS sowohl den klinischen Aspekten entsprechend als auch therapietheoretisch dringend erforderlich.

Literatur

Ahearn EP, Mussey M, Johnson C, Krohn A, Krahn D (2006) Quetiapine as an adjunctive treatment for post-traumatic stress disorder: an 8-week open-label study. Int Clin Psychopharmacol 21(1): 29–33

Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, Brown NL (2004) SSRIs versus Non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations. Drugs 64(4): 383–404

Bartzokis G, Lu PH, Turner J, Mintz J, Saunders CS (2005) Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 57(5): 474–479

Benkert O (2005) Stress Depression. Beck, München

Benkert O, Hautzinger M, Graf-Morgenstern M (2007) Psychopharmakologischer Leitfaden für Klinische Psychologen und Psychotherapeuten. Springer, Berlin Heidelberg New York

Bering R, Horn A, Fischer G (2002) Psychopharmakotherapie der posttraumatischen Belastungsstörung. Psychotraumatologie 3: 27

Brady K, Pearlstein T, Asnis GM (2000) Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. JAMA 283: 1837–1844

Bremner JD, Randall P, Scott TM, Capelli S, Delaney R, McCarthy G, Charney DS (1995) Deficits in short-term memory in adult survivors of childhood abuse. Psychiatry Res 59(1–2): 97-107

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 301(5631): 386–389

Charney D (2004) Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. Am J Psychiatry 161(2): 195–216

Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR (1999) Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. Br J Psychiatry 175: 17–22

Davidson JR (2003) Treatment of posttraumatic stress disorder: the impact of paroxetine. Psychopharmacol Bull 37(Suppl 1): 76–88

Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL (1990) Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. Arch Gen Psychiatry.47: 259–256

Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM (2001) Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry 58: 485–492

Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD, Connor KM, Barnett S, van Meter S (2003) Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. Biol Psychiatry 53(2): 188–191

Davidson J, Baldwin D, Stein DJ et al (2006) Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. Arch Gen Psychiatry 63(10): 1158–1165

Flatten G, Gast U, Hofmann A et al (2004) Posttraumatische Belastungsstörung – Leitlinie und Quellentext. 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart

Galecki P, Zboralski K, Florkowski A (2005) The efficacy and safety of trazodone in the treatment of adjustment disorders – naturalistic research. Pol Merkur Lekarski 19(110): 183–187

Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY (1996) Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. J Clin Psychiatry 57: 390–394

Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H et al (1996) Reduced hippocampal volume on magnetic resonance imaging in chronic post-traumatic stress disorder. Biol Psychiatry 40: 1091–1099

Hameed U, Schwartz TL, Malhotra K, West RL, Bertone F (2005) Antidepressant treatment in the primary care office: outcomes for adjustment disorder versus major depression. Ann Clin Psychiatry 17(2): 77–81

Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, Davidson JR (1999) A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 45(9): 1226–1229

Hofmann A, Galley N, Solomon R (2005) EMDR in der Therapie psychotraumatischer Belastungssyndrome. Thieme, Stuttgart

Hull A (2002) Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder. Br J Psychiatry 181: 102–110

Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, Giller EL Jr (1991) Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. J Nerv Ment Dis 179: 366–370

Kosten TR, Fontana A, Sernyak MJ, Rosenheck R (2000) Benzodiazepine use in posttraumatic stress disorder among veterans with substance abuse. J Nerv Ment Dis 188: 454–459

Kozaric-Kovacic D, Pivac N (2007) Quetiapine treatment in an open trial in combat-related post-traumatic stress disorder with psychotic features. Int J Neuropsychopharmacol 10(2): 253–261

Maercker A, Karl A (2005) Posttraumatische Belastungsstörung. In: Perrez M, .Baumann U (Hrsg) Lehrbuch Klinische Psychologie – Psychotherapie, 3. Aufl. Huber, Bern,S 970–1009

Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R (2001) Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed dose, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 158: 1982–1988

Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Prakash A, Koke SC (2002) Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 63(3): 199–206

Mayou RA, Ehlers A, Hobbs M (2000) Psychological debriefing for road traffic accident victims: three-year follow-up of a randomised controlled trial. Br J Psychiatry 176: 589–593

McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE (2002) Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. Neurobiol Learn Mem 78: 539–535

Mellman TA, Bustamante V, David D, Fins AI (2002) Hypnotic medication in the aftermath of trauma. J Clin Psychiatry 63: 1183–1184

Mitchell JT, Everly GS (2005) Streßbearbeitung nach belastenden Ereignissen (SBE). Stumpf & Kossendey, Edewecht

Nguyen N, Fakra E, Pradel V et al (2006) Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. Hum Psychopharmacol 21(3): 139–149

Pitman RK, Delahanty DL (2005) Conceptually driven pharmacologic approaches to acute trauma. CNS Spectr 10: 99–106

Pittman RK, Sanders KM, Zusman RM (2002) Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. Biol Psychiatry 15: 189–192

Post RM, Weiss SR, Smith M, Li H, McCann U (1997) Kindling versus quenching. Implications for the evolution and treatment of posttraumatic stress disorder. Ann NY Acad Sci 821: 285–295

Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED (2003) Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. Am J Psychiatry 160: 371–373

Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, Sangdahl C, DeMet EM, Chicz-DeMet A, Nelson JN (1989) A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 146(4): 513–516

Robert R, Blakeney PE, Villarreal C, Rosenberg L, Meyer WJ 3rd (1999) Imipramine treatment in pediatric burn patients with symptoms of acute stress disorder: a pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38(7): 873–882

Rothbaum B, Foa E, Hembree E (2003) Kognitive Verhaltenstherapie bei posttraumatischen Belastungsstörungen. In: Maercker A (Hrsg) Therapie der posttraumatischen Belastungsstörungen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 75–90

Saxe G, Stoddard F, Courtney D (2001) Relationship between acute morphine and the course of PTSD in children with burns. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40: 915–921

Stein MB, Kline NA, Matloff JL (2002) Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 159(10): 1777–1779

Stein DJ, Ipser JC, Seedat S (2006) Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst Rev (1): CD002795

Ströhle A (2003) Die Neuroendokrinologie von Stress und die Pathophysiologie und Therapie von Depression und Angst. Nervenarzt 74: 279–292

Suzanna RO, Jonathan BI, Simon WE (2002) Psychological debriefing for preventing post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst Rev (2): CD000560

Tcheung WJ, Robert R, Rosenberg L et al (2005) Early treatment of acute stress disorder in children with major burn injury. Pediatr Crit Care Med 6(6): 676–681

Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD (2001) Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. J Clin Psychiatry 62: 860–868

Uddo M, Vasterling JJ, Brairley K, Suker PB (1993) Memory and attention in combat related posttraumatic stress disorder (PTSD). J Psychopath Behav Assess 15: 43–52

van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz R, Fisler R, Saxe G (1994) Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 55(12): 517–522

Yehuda R, McFarlane AC (1995) Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. Am J Psychiatry 152(12): 1705–1713

Yehuda R, Soutwick SM,Krystal JH, Bremner D, Charney DS,Mason JW (1993) Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 150: 83–86

Yehuda R, Siever LJ, Teicher MH (1998) Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. Biol Psychiatry 44: 56–63

45 Somatoforme Störungen

Hans-Peter Kapfhammer

45

45.1 Überblick

Epidemiologischen Studien zufolge suchen bis zu 40% Patienten wegen körperlicher Beschwerden oder Symptome einen Allgemeinarzt oder Internisten auf, ohne dass hierfür eine spezifische organische Ursache gefunden werden kann. Diese Patienten sind ebenfalls sehr zahlreich in Spezialambulanzen sowie in poliklinischen und stationären Therapieeinrichtungen vertreten. Nicht selten weisen sie einen chronischen Verlauf auf. Großes subjektives Leiden, bedeutsame psychosoziale Beeinträchtigungen, enorme sozioökonomische Kosten infolge eines übermäßigen ärztlichen Inanspruchnahmeverhaltens, beruflicher Fehlzeiten und vorzeitiger Berentungen sind hiermit assoziiert. Ärzte sind in der Führung dieser Patienten oft überfordert. Die therapeutische Beziehung gestaltet sich typischerweise konfliktreich. Divergierende Behandlungserwartungen der Patienten einerseits, nicht verfügbare praktikable Therapieoptionen der Ärzte andererseits kennzeichnen eine oft enttäuschende Versorgungspraxis. Das Risiko einer iatrogenen Schädigung durch einseitige diagnostische Beurteilungen und nichtindizierte somatische Behandlungen ist beachtenswert. Die diagnostische Einordnung dieser »**medizinisch unerklärten körperlichen Symptome**« wird nach wie vor kontrovers diskutiert (Kapfhammer 2007a).

45.2 Diagnose und Klassifikation

45.2.1 Somatisierung

Das Konzept der Somatisierung wird häufig einem Verständnis von medizinisch unerklärten körperlichen Symptomen zugrunde gelegt. Somatisierung wird unterschiedlich definiert. Lipowski (1988) versteht hierunter ein **Krankheitsverhalten**, eine vorübergehende oder anhaltende Tendenz, psychosozialen Stress in der Form von körperlichen Symptomen wahrzunehmen, als Anzeichen von körperlicher Erkrankung zu bewerten und hierfür um medizinische Hilfe nachzusuchen. Somatisierung stellt weder eine diskrete klinische Identität dar noch resultiert sie aus einem einheitlichen pathologischen Prozess, unterstellt aber in nosologischer Hinsicht einen nicht unproblematischen Einfluss von psychosozialen Bedingungsfaktoren als wesentlich. Es ist Aufgabe einer differenzierten Diagnostik, die Beziehung von Somatisierung zu einer definierten psychiatrischen Störung und/oder einer psychosozialen Problematik näher darzulegen.

Im Prinzip stehen sich zwei diagnostische Traditionen gegenüber, die aber keineswegs deckungsgleich sind. Psychiatrische Klassifikationssysteme von DSM IV und ICD-10 unterscheiden mehrere **diagnostische Subgruppen** (■ Übersicht).

Somatisierung: diagnostische Subgruppen

- Patienten, die eine primäre psychische Störung, z. B. Depression, Panik, andere Angststörungen, Anpassungsstörungen oder psychische Störungen durch psychotrope Substanzen, vorrangig in ihren integralen körperlichen Symptomen schildern
- Patienten, die bei nachweisbarer psychosozialer Problematik oder emotionaler Bedrängnis bestimmte körperliche Symptome zeigen, für die keine ausreichende medizinische Erklärung besteht; typisches Beispiel ist die Konversionsstörung
- Patienten mit habituell wiederkehrenden, zahlreichen medizinisch unerklärten körperlichen Beschwerden und Symptomen, die zu einer übermäßigen Inanspruchnahme von Ärzten und klinischen Einrichtungen führen und mit einer starken psychosozialen Behinderung einhergehen; typisches Beispiel ist die Somatisierungsstörung
- Patienten, die besorgt und überzeugt sind, körperlich krank oder in ihrem körperlichen Erscheinungsbild verunstaltet zu sein, ohne dass hierfür ausreichende objektive Befunde erhoben werden können; als typisches Beispiel imponiert die Hypochondrie einerseits, die körperdysmorphe Störung andererseits

45.2.2 Somatoforme Störungen

Die drei letztgenannten Patientensubgruppen werden seit der Einführung von DSM III 1980 unter der diagnostischen Kategorie der **somatoformen Störungen** zusammengefasst. Diese beschreiben eine heterogene Klasse von psychischen Störungen, deren wesentliche Charakteristika körperliche Symptome sind. Sie scheinen eine somatische Krankheit anzuzeigen, ohne dass hierfür aber ausreichende Belege einer organischen Pathologie oder bekannter pathophysiologischer Mechanismen erbracht werden können. Es besteht bei ihnen der starke klinische Eindruck, psychologische Einflüsse oder Konflikte sowie psychosoziale Stressoren seien in der Bildung und Aufrechterhaltung der Symptome bedeutungsvoll. Im Unterschied zu den vorgetäuschten (artifiziellen) Störungen oder zur Simulation liegt bei ihnen aber **keine willentliche Kontrolle** der körperlichen Symptomatik vor.

Die einzelnen somatoformen Störungen sind **kategorial konzipiert**, lassen aber doch erhebliche **symptomatologische Überlappungsbereiche** untereinander erkennen. Auch ist die Verlaufsstabilität der Diagnose einer somato-

formen Störung z. B. gegenüber einer *major depression* oder einer generalisierten Angststörung nicht sehr hoch. Zusätzlich müssen mögliche Übergänge zwischen somatoformen und artifiziellen Störungen im individuellen Krankheitsverlauf beachtet werden. Auf einer symptomatologischen Ebene scheinen die pseudoneurologischen Symptome einer Konversionsstörung eine Sonderstellung einzunehmen. Symptomatologisch imponieren bei den somatoformen Störungen v. a. diverse Schmerzempfindungen, aber auch eine auffällige Müdigkeit und Erschöpfbarkeit sowie eine gestörte Vitalität. Hypochondrische Gesundheitsängste und körperdysmorphe Überzeugungen sind psychopathologisch je eigenständig zu bewerten.

Unter den diagnostischen Subgruppen somatoformer Störungen nimmt die **Somatisierungsstörung** eine zentrale Position ein. Zu ihr hin können sowohl Aspekte der Konversions-, der Schmerz-, der autonomen somatoformen Funktionsstörung als auch der Neurasthenie konvergieren (Abb. 45.1). Aus einer klinischen Perspektive erscheint es sinnvoll, einen variablen Somatisierungsindex anzunehmen, also eine nicht zu hohe Schwelle wie noch z. B. im DSM III-R zu fordern.

45.2.3 Fachbezogen definierte Somatisierungssyndrome

Ein anderer diagnostischer Blickwinkel auf Somatisierung stammt aus dem diversifizierten medizinischen Versorgungssystem selbst. Fast jede **medizinische Spezialität** kennt ihre »**typische Patientenpopulation**«, die sich einem organmedizinischen Krankheitsmodell entzieht und mit einer vermeintlichen »spezifischen« Syndrombezeichnung belegt wird. Beispiele für solche »Somatisierungssyndrome« sind:

- Fibromyalgie (physikalische Medizin, Orthopädie),
- chronische Müdigkeit (Immunologie, Neurologie),
- Colon irritabile (Gastroenterologie),
- phobischer Schwankschwindel (Neurologie, HNO),
- atypischer Brustschmerz (Kardiologie),
- Candidiasis-Hypersensitivität (Immunologie, Dermatologie),
- multiple Nahrungsmittelunverträglichkeit,
- multiples chemisches Sensitivitätssyndrom (Immunologie, Umweltmedizin),
- schweres prämenstruelles Syndrom (Gynäkologie).

Diese fachbezogen definierten Somatisierungssyndrome fördern zunächst eine bessere Erkennbarkeit innerhalb des eigenen medizinischen Fachgebiets und bereiten damit prinzipiell auch eine vorteilhafte Basis für die Entwicklung geeigneter Therapieansätze. Eine Übersetzung und **diagnostische Einordnung** in psychiatrische Klassifikationssysteme gelingt hingegen sehr viel schwerer. Große Überlappungen auf der Symptomebene, eine häufige Koexistenz mehrerer dieser Somatisierungssyndrome sowie eine ausgeprägte Assoziation wiederum mit einer Reihe psychiatrischer Störungen wie v. a. depressiver und Angststörungen machen es sehr wahrscheinlich, dass es sich bei ihnen nicht um kategorial zu verstehende Störungen handelt. Ein Generalfaktor »Somatisierung« muss bei allen diesen Syndromen angenommen werden, wenngleich hierüber nur ein Teil der Gesamtkovarianz der einzelnen körperlichen Symptome erklärt werden kann.

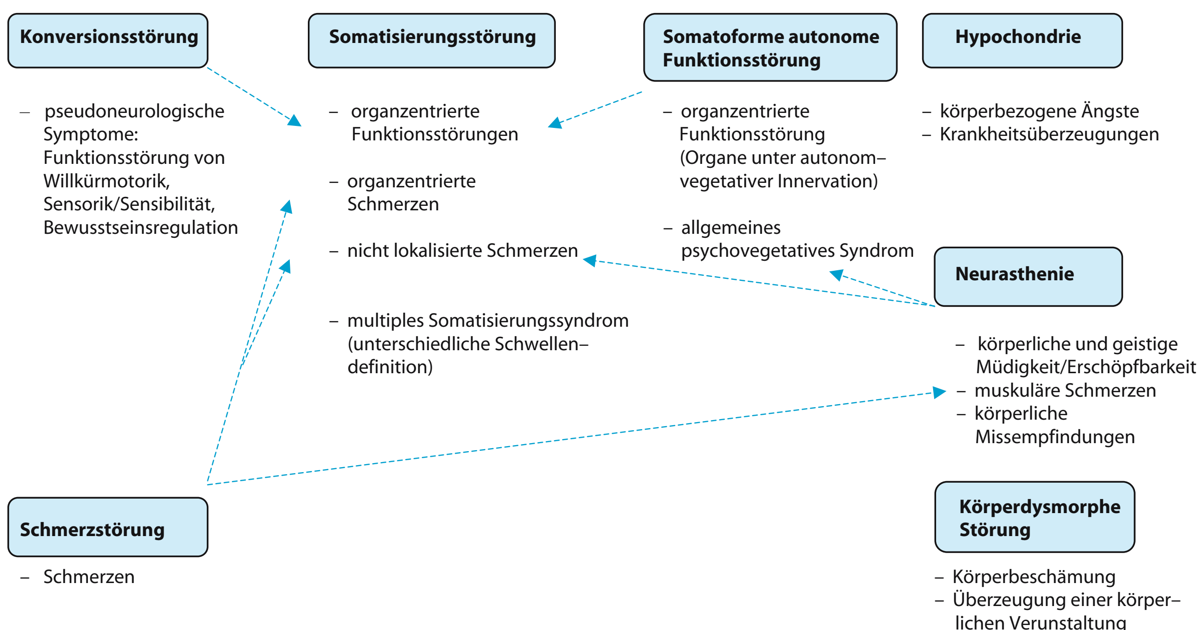


Abb. 45.1. Diagnostische Charakteristika somatoformer Störungen. (Darstellung gegenüber ICD-10 und DSM IV modifiziert, nach Kapfhammer 2007a)

Auch jenseits einer noch nicht zufriedenstellend gelösten Zuordnung zu psychiatrischen Diagnosekategorien existiert in der medizinischen Literatur eine polare Tendenz, zum einen in diesen Somatisierungssyndromen eine allgemeine Somatisierungsstörung zu erkennen bzw. zum anderen unterschiedliche diskrete Somatisierungssyndrome anzunehmen. In einer pragmatischen diagnostischen Haltung empfiehlt es sich derzeit, bei Verdacht auf ein Somatisierungssyndrom eine differenzierte Analyse entlang mehrerer Dimensionen vorzunehmen.

Dieser **dimensionale Ansatz** beinhaltet eine umfassende Beschreibung der vorliegenden »medizinisch unerklärten körperlichen Symptome« in ihrer jeweiligen Organbezogenheit, in ihrer oligo- vs. polysymptomatischen Ausprägung sowie akuten vs. chronischen Verlaufsdynamik, in den zentralen körperbezogenen Erfahrungen und krankheitsbezogenen Überzeugungen, anhand des expliziten Krankheitsverhaltens, der akuten und chronischen psychosozialen Stressoren, der psychopathologischen Begleitsyndrome, der koexistenten organischen Störungen und nachweisbaren pathophysiologischen Mechanismen sowie auch eine Einschätzung der Kontrolle über die Symptomproduktion (somatoform – artifiziell – simuliert) (Kapfhammer 2007a).

45.3 Gesamtbehandlungsplan

Somatisierungssyndrome bzw. somatoforme Störungen sind in einer ätiopathogenetischen Perspektive sinnvollerweise nur innerhalb eines **multifaktoriellen Bedingungsmodells** zu analysieren. Dies ist umso nachhaltiger zu betonen, da sowohl das Konzept der Somatisierung als auch die Definition der somatoformen Störungen implizit von der einseitigen Vorstellung einer psychologischen bzw. psychosozialen Verursachung ausgehen und sich letztlich auf eine unhaltbare Dichotomisierung von Psyche und Soma stützen. Diese Sichtweise ist auch im Hinblick auf therapeutische Ansätze zu beachten. In der Behandlung von Patienten mit Somatisierungssyndromen bzw. somatoformen Störungen gelten als wesentliche Therapieziele

- eine Reduktion der Symptome,
- eine Bewältigung psychosozialer Stressoren und einer im Krankheitsverlauf assoziierten psychosozialen Behinderung sowie
- eine Begrenzung einer inadäquaten Inanspruchnahme von ärztlichen Kontakten und medizinischen Einrichtungen.

In einem multimodalen Behandlungsverständnis besitzen eine spezifische Arzt-Patient-Beziehung sowie kognitiv-behaviorale und psychodynamische Psychotherapieverfahren eine grundlegende Bedeutung (Kapfhammer 2007b). Aber auch psychopharmakologische Interventionen müssen ernsthaft erwogen werden. Erste empirische Ergebnisse hierzu liegen vor, doch ist weitere intensive Forschungsarbeit auf diesem Gebiet noch zu leisten.

Unter **theoretischen** Erwägungen lassen sich eine Reihe von Argumenten anführen, die den Einsatz von Psychopharmaka bei Patienten mit Somatisierungssymptomen als gerechtfertigt erscheinen lassen (▫ Übersicht).

Argumente für den Einsatz von Psychopharmaka bei Patienten mit Somatisierungssymptomen

- Somatisierungssyndrome erweisen sich häufig als integrale Symptome von primären psychischen Störungen wie insbesondere von depressiven oder Angststörungen. Diese lassen sich mit bewährten psychopharmakologischen Strategien behandeln.
- Somatisierungssyndrome lassen sich vorteilhaft innerhalb eines Spektrums von z. B. affektiven oder Angststörungen konzeptualisieren. Somatisierungssyndrome und affektive bzw. Angststörungen weisen vergleichbare Dysfunktionen in diversen Neurotransmittersystemen auf, die durch Psychopharmaka jeweils positiv beeinflusst werden können.
- Somatisierungssyndrome sind ätiopathogenetisch sehr oft als neurobiologisches Resultat posttraumatischer Verarbeitungsprozesse zu verstehen und als solche psychopharmakologischen Interventionen zugängig.
- Somatisierungssyndrome weisen prominente Störungen der Schmerzverarbeitung und Schmerzwahrnehmung auf. Schmerzsymptome sind auch ohne eine direkte Assoziation mit depressiven oder Angststörungen durch Psychopharmaka, speziell durch Antidepressiva, modifizierbar.
- Somatisierungssyndrome nehmen nicht selten einen chronischen Verlauf mit bedeutsamer psychosozialer Behinderung einerseits und hoher psychiatrischer Komorbidität andererseits. Komorbide psychische Störungen können somatoforme Beschwerden intensivieren, eine negative Verlaufsprognose bestimmen und zu einer vermehrten inadäquaten medizinischen Inanspruchnahme beitragen. Komorbide psychische Störungen lassen sich konsequent psychopharmakologisch behandeln.

In einer **pragmatischen** Behandlungsperspektive sollte bedacht werden, dass Patienten mit somatoformen Störungen bzw. Somatisierungssyndromen vorrangig im primären ärztlichen Versorgungssektor von Allgemeinmedizinern und Internisten gesehen werden. Unabhängig

von der regional sehr unterschiedlichen Verfügbarkeit von psychotherapeutischen Ressourcen sind rational begründete psychopharmakologische Strategien hier wirksam im Behandlungsalltag zu implementieren (Kapfhammer 2007b).

45.4 Psychopharmakotherapie somatoformer Störungen

Ergebnisse der pharmakologischen Behandlung von somatoformen Störungen können begreiflicherweise erst seit Einführung dieser diagnostischen Störungskategorie im DSM III 1980 vorliegen. Es existieren jedoch Therapieerfahrungen bei Patientengruppen, die vor dieser nomenklatorischen Erneuerung unter analogen diagnostischen Bezeichnungen wie »funktionelle Organbeschwerden«, »psychosomatische Störungen« oder »psychovegetative Störungen« geführt wurden.

Volz (2001) stellte in einer Übersicht die bisherigen kontrollierten Studien unter dieser Indikationsstellung zusammen und berichtete über günstige Behandlungsresultate mit traditionellen Antidepressiva (**Amitriptylin**, **Nomifensin**) einerseits, mit niedrig dosierten Antipsychotika (**Flupenthixol**, **Fluspirilen**) andererseits.

45.4.1 Somatisierungsstörung, undifferenzierte somatoforme Störung, somatoforme autonome Dysfunktion

Patienten in diesen modernen diagnostischen Kategorien gemäß ICD-10 und DSM IV zeichnen sich allgemein durch vielfältige »medizinisch unerklärte Körpersymptome« in meist mehreren Organsystemen und häufig durch chronische Verläufe aus. Die beiden erstgenannten diagnostischen Gruppen schließen Patienten mit »multiplen somatoformen Syndromen« ein, d. h., die Anzahl der somatoformen Symptome, der Somatisierungsindex, ist bei ihnen variabel und beschreibt im Falle der Somatisierungsstörung eine Extremgruppe. Die letztgenannte diagnostische Gruppe erfasst wiederum Patienten, deren funktionelle Körperbeschwerden sich vorrangig auf Organsysteme mit autonomer Innervierung beziehen. Kontrollierte empirische Studien belegen positive Resultate für **Opipramol**, **Johanniskraut**, **selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer** (SSRI) und **Nefazodon**.

Studien zur Psychopharmakotherapie von Somatisierungsstörung, undifferenzierter somatoformer Störung und somatoformer autonomer Dysfunktion

Volz et al. (2000) legten eine erste plazebokontrollierte Studie zu **Opipramol** vor. Opipramol ist eine lang eingeführte trizyklische Substanz mit dem Kern von Carbamazepin und der Seitenkette von Fluphenazin und Perphenazin und antagonistischen Effekten an histaminergen ($H_1 > H_2$), serotonergen (5-HT_2), dopaminergen ($D_2 > D_1$), adrenergen (α_1) und cholinergen Rezeptoren. Opipramol (200 mg/d) erwies sich Plazebo als statistisch signifikant überlegen und beeinflusste positiv Somatisierungssymptome (Hauptkriterium: somatischer Subscore der Hamilton-Angstskala HAM-A). Opipramol wurde ausgezeichnet vertragen.

Volz et al. (2002) berichteten auch über eine erste plazebokontrollierte Studie zu einem **Extrakt des Johanniskrauts** (LI 160), für das eine antidepressive Wirksamkeit bei leichten bis milden depressiven Störungen belegt ist. LI 160 (600 mg/d) zeigte sich statistisch überlegen und bewirkte bei guter Verträglichkeit eine Reduktion des somatischen Subscores der HAM-A als Hauptkriterium. Dieser Therapieeffekt erwies sich als unabhängig von einer depressiven Symptomatik. In einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie mit vergleichbarem Design konnten Müller et al. (2004) diese gute Wirksamkeit von LI 160 bei Patienten mit somatoformen Störungen (Kriterien: somatischer Subscore der HAM-A, Screening für somatoforme Störungen SOMS-7, somatischer Subscore der Symptom-Checkliste von Derogatis SCL-90-R) replizieren.

Erfahrungen zur Wirksamkeit von SSRI bzw. Nefazon liegen bisher nur aus offenen Studien vor (Noyes et al. 1998: **Fluvoxamin**, 300 mg/d bei somatoformen Störungen; Staab u. Ruckenstein 2004: **Sertralin**, maximal 200 mg/d bei chronischem somatoformen Schwindelsyndromen; Menza et al. 2001: **Nefazodon**, maximal 150 mg/d bei Somatisierungsstörung).

Kroenke et al. (2006) wiesen in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie nach, dass Venlafaxin XR bei Patienten mit einer Somatisierungsstörung (*multisomatoform disorder*, s. oben) mit komorbider *major depression*, generalisierter Angststörung oder sozialer Angststörung zu einer signifikant überlegenen Reduktion der vielfältigen somatoformen Beschwerden während einer 12-wöchigen Behandlungsphase führte. Eine Replikation dieses dual wirksamen Antidepressivums bei Patienten mit Somatisierungsstörung ohne diese komorbiden psychischen Störungen wäre klinisch hoch bedeutsam.

45.4.2 Somatoforme Schmerzstörung

Prominente Schmerzen in einer oder mehreren Körperregionen als Hauptfokus körperlicher Beschwerden mit bedeutsamem subjektivem Leiden und negativen Auswirkungen auf psychosoziale Rollenerwartungen, mit objektivierbarem Einfluss psychologischer Faktoren bei Entstehung, Exazerbation und/oder Aufrechterhaltung, ohne bessere Erklärbarkeit durch andere primäre psychische

Störungen werden bei dieser diagnostischen Kategorie kodiert. Die **schmerzlindernde Wirkung von antidepressiven Medikamenten** ist seit langem bekannt. Der antinozizeptive Effekt bei chronischen Schmerzen besteht unabhängig vom unmittelbaren antidepressiven Effekt. In einer Bewertung der evidenzbasierten empirischen Daten stellt sich dieser antinozizeptive Effekt für Antidepressiva, die sowohl das serotonerge als auch das noradrenerge Neurotransmittersystem beeinflussen, im Vergleich zu solchen mit selektiver serotonerger Einwirkung als konsistenter dar.

Studien zur Psychopharmakotherapie der somatoformen Schmerzstörung

Fishbain et al. (1998) konnten in einer metaanalytischen Übersicht einen gegenüber Plazebo überlegenen analgetischen Effekt von Antidepressiva bei Patienten mit »psychogenem Schmerz« bzw. somatoformer Schmerzstörung belegen. Er schloss in seine Metaanalyse elf plazebokontrollierte Studien (Antidepressiva: **Amitriptylin**, **Clomipramin**, **Maprotilin**, **Mianserin**, **Dothiepin**, **Femoxetin**, **Zimelidin**, **Penelzin**) unter dieser Indikationsstellung ein. Zu beachten war, dass in der doppelblinden, plazebokontrollierten Studie von Onghena et al. (1993) Mianserin keine statistische Überlegenheit gegenüber Plazebo erreichte. Antidepressiva mit einem dualen Wirkmechanismus besitzen möglicherweise Vorteile.

Turkington et al. (2002) wiesen in einer kontrollierten Studie eine Überlegenheit von **Fluvoxamin** (150 mg/d) gegenüber Plazebo bei Prostatodynie, einer männlichen somatoformen Schmerzstörung, nach. Engel und Mitarbeiter (1998) konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied von **Sertralin** (100 mg/d) vs. Plazebo bei Frauen mit chronischen Unterleibsschmerzen finden. In einem methodenkritischen Editorial diskutierte Walker (1998) unter Bezugnahme auf letztere Untersuchung zu beachtende interferierende Variablen in psychopharmakologischen Wirkstudien bei »medizinisch unerklärten körperlichen Symptomen«. In einer ebenfalls randomisierten, doppelblind-kontrollierten Vergleichsstudie bewies Citalopram im Gegensatz zu Reboxetin einen diskreten, aber statistisch signifikanten analgetischen Effekt bei Patienten mit somatoformer Schmerzstörung nach DSM IV-TR (Aragona et al. 2005).

In einer offenen Studie beobachteten Ferreri et al. (2000) gute Effekte von **Sulpirid** (150 mg/d) bei 669 Patienten mit »psychogenen Schmerzsyndromen«. Sie nahmen hierbei eine alte psychopharmakologische Erfahrung von schmerzlindernden Wirkungen niedrig dosierter Antipsychotika auf, die unter kontrollierten Bedingungen v. a. mit atypischen Antipsychotika weiter vertieft werden sollte.

Garcia-Campayo und Sanz-Carrillo (2002) zeigten bei einer Gruppe von Patienten mit somatoformer Schmerzstörung interessante Besserungen unter **Topiramat** (300–400 mg/d). Allerdings profitierten nicht alle Patienten von diesem Therapieansatz (8 Patienten: 22,8% Dropouts, 3 Patienten wegen Nebenwirkungen, 5 Patienten wegen Unwirksamkeit). Maurer et al. (1999) publizierten eine anregende Fallstudie über eine 48-jährige Patientin, bei der es unter **Gabapentin** (1800 mg/d) zu einer Vollremission der somatoformen Schmerzstörung mit *major depression* kam, nachdem zuvor diverse Antidepressiva und Carbamazepin keine Besserung erzielen konnten.

Abgesehen von einigen Studien, die einen erfolgreichen Einsatz von verschiedenen **Benzodiazepinen** in der Akutbehandlung von Schmerzsyndromen belegen (Bouckoms 1996), besteht keine sinnvolle Indikation für eine Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen. Neben den Gefahren einer Missbrauchsentwicklung, möglichen Entzugssyndromen und störenden Nebenwirkungen muss auch bedacht werden, dass eine langfristige Benzodiazepingabe zu einer Senkung der Schmerzschwelle führen kann (King u. Strain 1990).

45.4.3 Hypochondrie

Eine besondere **Wahrnehmungssensibilität** gegenüber normalen körperlichen Sensationen, die als Anzeichen von schwer wiegenden somatischen Erkrankungen interpretiert werden, eine **quälende Krankheitsfurcht bzw. Krankheitsüberzeugung** sind charakteristisch für die Hypochondrie. Hypochondrische Symptome können bei einer Reihe von psychiatrischen Störungen vorkommen, aber auch als primäre somatoforme Störung imponieren. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zur Krankheitsphobie, zu Zoenästhesien im Rahmen psychotischer Störungen sowie zu einer wahnhaften Störung ist bedeutsam.

Treten hypochondrische Symptome nur im Verlauf einer anderen psychischen Störung auf, z. B. einer depressiven oder Angststörung, so können sie bei adäquater psychopharmakologischer Therapie dieser primären Störung erfolgreich mitbehandelt werden (Kellner et al. 1986; Noyes et al. 1986; Sayar et al. 2005). Es liegen bisher nur wenige offene Studien zur Psychopharmakotherapie der primären Hypochondrie vor. In einer theoretischen Ausrichtung wird die nosologische Nähe der Hypochondrie zur Zwangsstörung diskutiert (Bienvenu et al. 2000). Für einen medikamentösen Ansatz wurden bisher v. a. serotonerg wirksame Antidepressiva überprüft.

Studien zur Psychopharmakotherapie der Hypochondrie

Fallon et al. (1993) zeigten in einer offenen Studie ein gutes Ansprechen (71,4% Response-Rate) auf **Fluoxetin** (80 mg/d) bei hypochondrischen Patienten ohne eine *major depression*. In der allerdings nur vorläufigen Auswertung einer noch nicht abgeschlossenen doppelblinden,

plazebokontrollierten Studie stellte sich für Fluoxetin eine Response-Rate von 80% gegenüber 50% unter Plazebo dar, bei einer allerdings nur sehr geringen Anzahl von eingeschlossenen Studienpatienten (Fallon et al. 1996).

In ebenfalls nur offenen Untersuchungen wurden günstige Effekte ferner für **Paroxetin** (60 mg/d; Oosterbaan et al. 2001) und **Fluvoxamin** (300 mg/d; Fallon et al. 2003) sowie für **Nefazodon** (600 mg/d; Kjernisted et al. 2002) beschrieben.

45.4.4 Körperdysmorphe Störung

Eine **überwertige Überzeugung**, dass ein Körperteil oder das gesamte körperliche Erscheinungsbild verunstaltet sei, kennzeichnet diese somatoforme Störung. Trotz eines objektiv normalen Körpers mit allenfalls geringfügigen Anomalien imponiert subjektiv das quälende Gefühl, hässlich zu sein, einen profunden ästhetischen Mangel im körperlichen Äußeren aufzuweisen, der in den Augen der anderen zur Zielscheibe von Spott, Verachtung und Beschämung wird. Die überwertige Überzeugung kann eine wahnhafte Dimension annehmen und wird dann als eine paranoide Störung kodiert. Die körperdysmorphe Störung wird ebenfalls als eine mögliche Variante im Spektrum der Zwangsstörung diskutiert, wenngleich auch die Beziehung zur Depression gesehen werden muss.

Studien zur Psychopharmakotherapie der körperdysmorphen Störung

In einer offenen Studie fanden Phillips et al. (2001a), dass **Fluvoxamin** (238,3 ± 85,8 mg/d) nicht nur sicher und wirksam die körperdysmorphen Beschwerden reduzierte, sondern auch dann noch effektiv war, wenn eine paranoide Variante vorlag. Eine langfristige Behandlungsempfehlung ist auszusprechen, wenn man die sehr hohe Rückfallquote nach Absetzen von Fluvoxamin und anderen SSRI betrachtet. Günstige Effekte fanden Phillips und Najjar (2003) in einer offenen Studie für **Citalopram** sowie Phillips (2006) für **Escitalopram**.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie mit Crossover-Design bewies **Clomipramin** gegenüber **Desipramin** (jeweils maximale Tagesdosis: 250 mg) eine statistisch signifikante Überlegenheit (Hollander et al. 1999). Der Behandlungseffekt zeigte sich als unabhängig von einer koexistenten Zwangsstörung, Depression oder sozialen Phobie. Clomipramin vermochte auch wahnhafte körperdysmorphe Symptome positiv zu beeinflussen.

Phillips et al (2002) bestätigten diese therapeutischen Erfahrungen in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie für **Fluoxetin**. Neben einer statistisch abgesicherten Reduktion der körperdysmorphen Symptome kann hierdurch auch eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden (Phillips u. Rasmussen 2004).

In der frühen psychopharmakotherapeutischen Literatur finden sich einige sporadische Berichte über den positiven Einsatz von konventionellen Antipsychotika wie Pimozid oder Fluspirilen, wenn die körperdysmorphen Beschwerden wahnhaften Charakter besitzen (Munro 1988). In einer großen Fallserie konnten Phillips et al. (2001b) diese Effekte aber weder bei »überwertigen« noch bei »wahnhaften« körperdysmorphen Symptomen bestätigen. Auch in einer plazebokontrollierten Studie zeichnete sich in einem Add-on-Design kein signifikanter zusätzlicher Benefit von Pimozid gegenüber Plazebo bei einer Grundmedikation mit Fluoxetin ab (Phillips 2005a). Außer vereinzelten kasuistischen Beobachtungen über den Erfolg versprechenden Einsatz von Olanzapin alleine oder als Zusatzgabe zu einem SSRI (Phillips 2005b) gibt es derzeit keine empirische Datenbasis, um den Stellenwert der atypischen Antipsychotika bei der körperdysmorphen Störung näher bewerten zu können.

45.4.5 Konversionsstörung

Eine Konversionsstörung beinhaltet den Verlust oder die Veränderung neurologischer Funktionen, die den Verdacht auf eine neurologische Erkrankung nahe legen, ohne aber durch einen organischen Prozess erklärt werden zu können. Ein zeitlicher Zusammenhang von Beginn der **pseudoneurologischen Symptome** (Willkürmotorik, Sensorik/Sensibilität, Bewusstseinsregulation) und psychosozialen Stressoren ist zu fordern. Die Symptombildung darf nicht willentlich kontrolliert sein. Konversionssyndrome werden entsprechend eines differenten theoretischen Vorverständnisses im DSM IV als eine somatoforme Störung konzeptualisiert, im ICD-10 aber den dissoziativen Störungen zugezählt.

Es gibt bisher keine überzeugenden Belege, dass Symptome einer Konversionsstörung durch eine Psychopharmakotherapie spezifisch beeinflusst werden. Allerdings muss ein hoher suggestiver Effekt im Ansprechen auf diverse therapeutische Interventionen, also auch auf Psychopharmaka, unterstellt werden. In einer Versorgungsperspektive bedeutsamer erscheint, dass Patienten mit Konversionssyndromen eine hohe psychiatrische Komorbidität aufweisen können. Diese komorbiden psychischen Störungen sind wiederum einer gezielten psychopharmakotherapeutischen Behandlung zugängig. Gerade bei Patienten mit begleitender depressiver und Angstsymptomatik kann eine gezielte antidepressive Medikation auch zu einer signifikanten Verbesserung der Konversionssymptomatik führen (Voon 2006).

45.5 Psychopharmakotherapie von fachspezifisch definierten Somatisierungssyndromen

Bei funktionellen Körperstörungen, die in der Perspektive einer bestimmten Fachdisziplin definiert worden sind, werden neben je typischen fachspezifischen Behandlungsverfahren im Rahmen eines multimodalen Vorgehens auch häufig Psychopharmaka eingesetzt. Eine gute Übersicht über die bei einzelnen »funktionellen somatischen Syndromen« fachspezifisch eingesetzten medikamentösen, physikalisch-medizinischen und alternativen Behandlungsmethoden und ihre Wirksamkeitsbewertung bieten Henningsen et al. (2007).

45.5.1 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Das chronische Müdigkeitssyndrom (*chronic fatigue syndrome*, CFS) umschreibt syndromal einen Zustand einer anhaltenden übersteigerten Müdigkeit und Erschöpfung, einer exzessiven Ermüdbarkeit selbst nach geringen seelischen und körperlichen Anstrengungen. Fluktuierende Konzentrationsstörungen, muskuläre Schwächen, lokalisierte und generalisierte Muskelschmerzen und andere körperliche Missempfindungen sind häufige Begleitsymptome. Trotz einer traditionellen neuropsychiatrischen Verankerung dieses Syndroms in dem diagnostischen Konzept der »Neurasthenie« war der moderne Beobachtungskontext von CSF internistisch. Er konzentrierte sich initial auf Verläufe v. a. nach viralen Infektionen. Seit der Definition durch die *Centers for Disease Control* (CDC) erlangte das »chronische Müdigkeitssyndrom« aber fast den Stellenwert einer neuen nosologischen Entität. Die Verläufe sind nach wie vor durch eine hohe Chronizität gekennzeichnet. Es besteht ein großer symptomatologischer Überlappungsbereich zwischen affektiven (v. a. Dysthymie, atypische Depression, saisonal affektive Störung) und Angststörungen einerseits sowie anderen Somatisierungssyndromen (v. a. Fibromyalgie, Colon irritabile) bzw. der Somatisierungsstörung andererseits. Pharmakologischen Behandlungsprinzipien allgemein ist bisher noch keine entscheidende Wirksamkeit zu bescheinigen. Dies trifft im Wesentlichen auch auf eine Psychopharmakotherapie zu.

Studien zur Psychopharmakotherapie des CSF

Ergebnisse einer Behandlung mit Antidepressiva sind kontrovers zu diskutieren. Für trizyklische Antidepressiva wie z. B. **Amitriptylin** liegen bescheidene Besserungsraten vor (Goodnick u. Sandoval 1993). Dies gilt auch für den irreversiblen MAO-Hemmer **Phenelzin** (Natelson et al. 1998), den selektiven reversiblen MAO-A-Hemmer **Moclobemid** (Hickie et al. 2000) und den MAO-B-Hemmer **Selegilin** (Natelson et al. 1998) in jeweils doppelblinden, plazebokontrollierten Studien.

Die Behandlungssituation wurde auch durch SSRI nicht klar verbessert. Eine Überlegenheit von **Fluoxetin** gegenüber Plazebo ließ sich in einer doppelblinden und plazebokontrollierten Studie nicht belegen (Vercoulen et al. 1996). In einer weiteren randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie erzielte Fluoxetin lediglich eine Besserung assoziierter Depressionssymptome, beeinflusste aber im Unterschied zu einer gestuften Belastungsexposition weder die Müdigkeit noch die Arbeitsfähigkeit positiv (Wearden et al. 1998). In einer nicht randomisierten, aber kontrollierten Studie (Bedingung 1: eine Woche Plazebo, anschließend Verum; Bedingung 2: Kontrollgruppe: bestehende nichteffektive Behandlungsmodalität) zeichnete sich eine signifikante Besserung durch **Citalopram** (20–40 mg/d) bei einer Patientensubgruppe ab (Hartz et al. 2003). Bupropion könnte als Augmentation zu SSRI einen pharmakologischen Versuch rechtfertigen, kontrollierte Untersuchungen stehen aber noch aus (Schönfeldt-Lecuona et al. 2006).

In einer Langzeitperspektive kann aber trotz oft bescheidener Akuteffekte behauptet werden, dass der Einsatz von Antidepressiva allgemein zu einer rascheren symptomatischen Erholung beiträgt, als dies unter Bedingungen einer Nichtbehandlung möglich wäre (Thomas u. Smith 2006).

Der Einsatz von **Dexamphetamin** (20 mg/d, in zwei Dosen) könnte sich als nützlich unter dieser Indikationsstellung erweisen, wie eine randomisierte plazebokontrollierte Pilotstudie aufzeigte (Olson et al. 2003).

Modafinil, eine selektiv die Wachsamkeit beeinflussende Substanz, konnte in einer kleinen doppelblinden, plazebokontrollierten, im Crossover-Design durchgeführten Studie keine signifikante Wirksamkeit beweisen (Randall et al. 2005).

Der aufgrund neuroendokriner Befunde beim CFS interessante Ansatz mittels niedrig dosiertem Hydrokortison bewirkte in einigen kontrollierten Studien eine symptomatische Besserung, wurde aber wegen möglicher suppressiver Effekte auf die Nebennierenrindenaktivität in der Langzeitperspektive nicht weiter empfohlen (Blockmans et al. 2003; Cleare et al. 1999).

45.5.2 Fibromyalgiesyndrom

Die Fibromyalgie (FMS) stellt ein **chronisches Schmerzsyndrom** dar. Es imponieren multilokuläre Schmerzen vorrangig im Bereich der Muskeln, Sehnenansätze, Ligamente und periartikulären Strukturen, die durch Palpation an definierten Triggerpunkten objektiviert werden können. Mit den chronischen Schmerzen im Bewegungsapparat sind regelhaft vielfältige Funktionsstörungen des

autonomen Nervensystems, aber auch zahlreiche psychologische Symptome vergesellschaftet. Hierunter fallen Störungen des Schlafverhaltens und der Stimmungsregulierung besonders auf. In einer ätiopathogenetischen Perspektive werden eine gemeinsame neurobiologische Disposition, aber auch neurobiologische Korrelate einer posttraumatischen Stressverarbeitung diskutiert. Unterschiedliche Konventionen in den Diagnosekriterien führen dazu, dass sich Patientengruppierungen häufig sehr heterogen zusammensetzen und damit Schlussfolgerungen aus Therapiestudien oft erschweren.

Unter den verschiedenen pharmakologischen Substanzen, die beim FMS eingesetzt werden, sind Antidepressiva am intensivsten untersucht worden. Ihnen kann insgesamt eine mäßige Wirksamkeit nach einer meist mehrmonatigen Behandlung bescheinigt werden.

Studien zur Psychopharmakotherapie der Fibromyalgie

O´Malley et al. (2000) unterzogen 13 Studien (trizyklische Antidepressiva: 8, SSRI: 3, *S*-Adenosyl-Methionin: 2) einer metaanalytischen Bewertung. Die Autoren zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Besserung unter einer antidepressiven Medikation vierfach höher als unter Plazebo ist. Moderate Effekte ließen sich für Schmerz, Schlaf, allgemeines Wohlbefinden, Anzahl der Triggerpunkte und Müdigkeit nachweisen. Die antinozizeptive Wirkung stellte sich mehrheitlich als unabhängig von einer Modifikation der Depressivität dar.

In einer weiteren Metaanalyse an hochqualitativen Studien mittels trizyklischen Antidepressiva (**Amitriptylin, Clomipramin, Maprotilin, Dothiepin, Clyclobenzaprin**) konnte eine Therapieresponse in 25–37% der Patienten aufgezeigt werden. Der Therapieeffekt war allgemein als mäßig zu bezeichnen mit einer günstigeren Beeinflussung von Schlaf und globalem Befinden als von Schmerzempfindlichkeit und Steifigkeit (Arnold et al. 2000).

In einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Crossover-Studie mit **Amitriptylin** und **Fluoxetin** zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Amitripytlin plus Fluoxetin gegenüber Amitriptylin plus Plazebo sowie eine von Fluoxetin plus Plazebo gegenüber Plazebo plus Plazebo (Goldenberg et al. 1996). In einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie erzielte Paroxetin in Retardform eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo, die Effekte auf die Schmerzparameter waren jedoch bescheiden (Patkar et al. 2007).

Auch unter der Indikationsstellung eines FMS zeichnete sich zunächst in offenen Studien eine mögliche Überlegenheit von Antidepressiva mit dualem Wirkprinzip gegenüber selektiveren serotonergen Substanzen ab, wie bereits für die somatoforme Schmerzstörung allgemein erwähnt worden ist (Sayar et al. 2003, **Venlafaxin**: 75 mg/d; Detke et al. 2002, **Duloxetin**: 60 mg/d). Eine signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo konnte zunächst für Milnacipran und Venlafaxin nachgewiesen werden (Briley 2004; Gendreau et al. 2005). Es folgten hiermit gut vergleichbare Resultate aus kontrollierten Studien mit Duloxetin (Arnold et al. 2004, 2005). Analoge Effekte dürfen auch beim Mirtazapin angenommen werden (Samborski et al. 2004). Es ist sehr wahrscheinlich anzunehmen, dass diese ermutigenden Resultate mit dual wirksamen Antidepressiva nicht ausschließlich auf einen antidepressiven, sondern auch auf einen genuinen analgetischen Effekt zu beziehen sind (Perahia et al. 2006).

Das analgetische Potenzial von neueren pharmakologischen Wirkprinzipien wie NMDA-Glutamatrezeptorantagonisten (Henriksson u. Sorensen 2002), Neurokinin 1-Rezeptorantagonisten (Russell 2002) und 5-HT_3-Rezeptorantagonisten (Späth 2003) wird derzeit klinisch überprüft. Seit kurzem wird der 5-HT_3-Rezeptorantagonist **Tropisetron** in der intravenösen Kurzzeitbehandlung bei Fibromyalgieschmerzen eingesetzt. Nach einer Reihe von offenen Studien wies eine randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Multicenterstudie an 418 Patienten mit primärer Fibromyalgie eine Überlegenheit von Tropisetron (5 mg/d für 10 Tage) nach (Farber et al. 2001).

45.5.3 Colon irritabile

Rezidivierende Bauchschmerzen oder abdominelle Missempfindungen, eine veränderte Stuhlpassage mit alternierender Obstipation und Diarrhö sowie Blähungsgefühle charakterisieren das gastrointestinale Somatisierungssyndrom eines **Reizdarms**. Enge Zusammenhänge mit diversen Angst-, aber auch Zwangsstörungen werden diskutiert. Symptomatologisch bestehen große Überschneidungen mit anderen funktionellen Körperstörungen (s. oben). Im Klassifikationssystem von ICD-10 ist eine Kodierung als somatforme autonome Dysfunktion möglich.

Neben internistischen Medikamenten wie Relaxanzien der glatten Muskulatur, Loperamid (peripherer Opioidagonist) gegen Diarrhö, prokinetischen Substanzen (Domperidon, Cisaprid) sowie diversen Ballaststoffen werden auch Antidepressiva häufig verwendet. Allgemein können von ihnen moderate Effekte erwartet werden.

Studien zur Psychopharmakotherapie des Colon irritabile

Jackson et al. (2006) schlossen zwölf Therapiestudien mit trizyklischen Antidepressiva (**Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Trimipramin**) und **Mianserin** in eine Metaanalyse ein. Die Autoren zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Besserung unter den Antidepressiva ca. vierfach höher als unter Plazebo ist. Die metaanalytische Bewertung erlaubte aber keine Ent-

scheidung darüber, ob die therapeutischen Effekte unabhängig von einer antidepressiven Wirkkomponente zu sehen sind.

So konnte **Fluoxetin** (20 mg/d) gegenüber Plazebo keinen Vorteil in der Beeinflussung der rektalen Sensitivität, einem zentralen Symptom des Colon irritabile, erzielen (Kuiken et al. 2003).

Tabas et al. (2004) belegten in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie zwar insgesamt eine statistisch signifikante Wirksamkeit von **Paroxetin** (20 mg/d nach initialem Einschleichen mit 10 mg) bezüglich des Kriteriums allgemeines Wohlbefinden (Therapieresponse-Rate: 63% vs. 26%), aber keineswegs bezüglich der Kernsymptome abdomineller Schmerz und Blähungen. Zu einer ähnlichen Einschätzung kamen Creed et al. (2003), die eine Therapie mit Paroxetin (20 mg/d) mit einem psychotherapeutischen Verfahren bei Patienten mit einem schweren Reizdarmsyndrom auf Kosteneffektivität hin verglichen. Die Patienten profitierten von beiden Behandlungsansätzen in Variablen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nicht aber im Schweregrad des abdominellen Schmerzes.

In einer kontrollierten Crossover-Studie zeigte Citalopram einen gegenüber Plazebo überlegenen Effekt auf die Bauchschmerzsymptomatik. Dieser analgetische Effekt schien unabhängig von Angst, Depression und sensorimotorischer Darmfunktion zu sein (Tack et al. 2006a). In einem direkten Vergleich unter Randomisierung, Doppelblind- und Plazebokontrolle konnten aber weder Imipramin noch Citalopram eine statistisch belegbare Wirksamkeit auf die Colon-irritabile-Symptomatik erzielen (Talley et al. 2007).

Talley (2004) und Tack et al (2006b) diskutierten die unklare Datenlage einer antidepressiven Medikation bei Colon irritabile gerade im Hinblick auf die Kernsymptomatik kritisch. So muss u. a. ein moderierender Einfluss von Persönlichkeitsvariablen einerseits, von frühen Missbrauchserfahrungen andererseits auf die Erfolgsaussichten einer antidepressiven Medikation verstärkt beachtet werden (Creed et al. 2005).

45.5.4 Prämenstruelles Syndrom

Die Mehrzahl der Frauen im reproduktionsfähigen Alter erlebt intermittierend und in wechselnder Ausprägung und Intensität während der späten lutealen Phase emotionale Symptome einer affektiven Labilität, die von zahlreichen körperlichen Beschwerden wie Appetit- und Gewichtsveränderungen, Spannungen in den Brüsten, Rücken- und Kopfschmerzen, Blähungsgefühlen sowie Müdigkeit begleitet sein können. In ca. 5% liegt eine schwere Variante eines prämenstruellen Syndroms (PMS) vor. Das zyklisch wiederkehrende, in aller Regel mit Einsetzen Menstruationsblutung remittierende emotionale, behaviorale und somatische Syndrom wird im ICD-10 unter N94.3 kodiert. In einer gynäkologischen Perspektive überwiegt das Verständnis einer speziellen funktionellen Körperstörung, eines Somatisierungssyndroms. Nach DSM IV wird über die strikter gefassten diagnostischen Kriterien der **prämenstruellen dysphorischen Störung** (PMDD) die Variante einer affektiven Störung betont, als Diagnose eine »nicht näher bezeichnete depressive Störung« (F32.9 oder F33.9) gestellt. Allerdings müssen neben den Querbezügen zu den affektiven Störungen auch jene zu den Angststörungen thematisiert werden.

Das prämenstruelle Syndrom wird fachintern mit unterschiedlichen pharmakologischen (z. B. Sprionolcaton) und hormonellen Interventionen zur Unterdrückung der Ovulation (GRH-Agonisten Leuprolid, Buserelin, Goserelin; Danzol, Östradiol), mit Nahrungsergänzungsmitteln (Vitamin B_6, Calciumcarbonat, Magnesium) und im Extremfall auch chirurgischen Eingriffen zu behandeln versucht. Aufgrund einer pathophysiologisch sich abzeichnenden Beteiligung diverser Neurotransmittersysteme, v .a. des **Serotoninsystems**, werden intensiv auch psychopharmakologische Strategien erprobt (Steiner u. Born 2002).

Eine anxiolytische Medikation mit **Alprazolam** und **Buspiron** hat sich in diversen Studien als wirksam gegenüber Plazebo erwiesen (Steiner u. Born 2002). Jedoch sind sie Antidepressiva mit einer prominenten serotonergen Wirkkomponente wohl unterlegen.

Studien zur Psychopharmakotherapie des prämenstruellen Syndroms

Dimmock et al. (2000) bewertete die Effizienz von SSRI (**Fluoxetin**, **Sertralin**, **Citalopram**) metaanalytisch. Die Autoren schlossen in die Analyse 15 randomisierte, plazebokontrollierte Studien ein. Die SSRI konnten statistisch signifikant die körperlichen und die Verhaltenssymptome bessern. Die Wahrscheinlichkeit einer bedeutsamen Symptomlinderung war gegenüber Plazebo ca. 7-fach erhöht. Allerdings musste auch das 2,5-fach erhöhte Risiko eines Therapieabbruchs wegen Nebenwirkungen (v. a. Schlafstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit) in den Verumgruppen berücksichtigt werden.

In der plazebokontrollierten Studie von Freeman et al. (1999) wurde die Besonderheit des serotonergen Wirkprinzips eindrucksvoll unterstrichen. **Sertralin** vermochte insgesamt eine Therapieresponse (> 50% Symptomreduktion) in 65% der Patientinnen zu bewirken, das vorrangig noradrenerg wirksame **Desipramin** hingegen nur in 36% und Plazebo in 29% ($p < 0{,}001$).

Auch in den nach der Metaanalyse von Dimmick veröffentlichten plazebokontrollierten Studien stellte sich eine Überlegenheit von **Fluoxetin** (Halbreich et al. 2002; Cohen et al. 2002; Miner et al. 2002) und von **Paroxetin** (Cohen et al. 2004a) dar.

Landen und Mitarbeiter (2001) verglichen **Nefazodon** (228–304 mg/d), **Buspiron** (21–27 mg/d) und Plazebo. Lediglich Buspiron, ein partieller 5-HT_{1A}-Agonist, nicht aber Nefazodon mit einer primären Wirkung als 5-HT_2-Antagonist und geringen SSRI-Eigenschaften, zeigte eine moderate PMS-Besserung.

Freeman et al. (2001) legten eine plazebokontrollierte Studie mit **Venlafaxin** (50–130 mg/d) über vier Zyklen vor. Die Therapieresponse-Rate unter Venlafaxin betrug 60% gegenüber 35% unter Plazebo ($p = 0{,}003$), die Remissionsrate 43% vs. 25% ($p = 0{,}034$). Mit Venlafaxin behandelte Frauen zeigten eine gute Besserung in ihrem Schmerzerleben sowie in den zahlreichen körperlichen Symptomen. Cohen et al. (2004b) kamen für Venlafaxin zu einer ganz analogen positiven Einschätzung.

Eine Übersicht betonte die Bedeutung der SSRI, SSNRI (selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) und von **Clomipramin** unter dieser Indikationsstellung mit Therapieresponse-Raten bis zu 70%, gegenüber ca. 20% unter Plazebo und 30% unter nichtserotonergen Antidepressiva (Freeman 2004). Klinisch von großer Relevanz erscheint, dass serotonerge oder dual wirksame Antidepressiva nicht nur in einer niedrigereren Dosierung als unter einer üblichen antidepressiven Behandlung, sondern auch wesentlich rascher zu Besserungen führen (Kornstein et al. 2006). Auch erweist sich eine intermittierende Applikationsform in den beiden Wochen der lutealen Phase des weiblichen Zyklus als einer kontinuierlichen Behandlung ebenbürtig, was zu einer deutlichen Reduktion der subjektiven Belastung durch Nebenwirkungen sowie der Therapiekosten beiträgt. Über Entzugssyndrome bei diesem intermittierenden Regime wird nicht berichtet (Landen et al. 2007).

Als ein wichtiges Forschungsdefizit muss nach wie vor gelten, dass bisher alle Frauen, die wegen eines PMS oder einer PMDD in psychopharmakologische Studien eingeschlossen wurden, **ohne einen oralen Kontrazeptionsschutz** sein mussten. Dies widerspricht aber der sozialen Realität, wonach die große Mehrheit der Frauen im reproduktionsfähigen Alter orale Kontrazeptiva einnehmen. Wechselseitige Wirkeinflüsse von hormonellen Substanzen einerseits und Antidepressiva (SSRI, SNRI, Clomipramin, Buspiron) andererseits müssen deshalb unter dieser Indikationsstellung dringend empirisch untersucht werden.

45.6 Somatische Symptome und antidepressive Psychopharmakotherapie

Die Zusammenhänge zwischen depressiven Störungen einerseits sowie Schmerzen und somatischen Symptomen andererseits sind sehr eng und seit langem bekannt (Kapfhammer 2006). Nicht nur weisen die meisten Patienten, die an einer *major depression* leiden, eine Fülle von vegetativen und körperlichen Symptomen auf. Nicht nur sind somatoforme Störungen, v. a. die somatoforme Schmerzstörung, mit einer hohen Komorbidität von Depressionen assoziiert (Bair et al. 2003). Auch die mögliche Einordnung von diversen funktionellen Körperstörungen und Somatisierungssyndromen wie z. B. die Fibromyalgie in ein Spektrum affektiver Störung erscheint relevant.

Das **somatische Syndrom bei einer Depression** markiert den Schweregrad einer depressiven Störung. Depressive Patienten mit einer hohen Anzahl von körperlichen Symptomen profitieren sehr häufig in einem geringeren Umfang von einer antidepressiven Medikation als jene Patienten, die vorrangig nur affektive und kognitive Beschwerden aufweisen. Auch scheint »Somatisierung« ein Prädiktor für ein verstärktes Absetzen einer aufgenommenen antidepressiven Pharmakotherapie infolge von Nebenwirkungen zu sein. Nicht voll remittierte Depressionen wiederum stellen sich in erster Linie durch ein chronisches Syndrom multipler somatoformer Beschwerden dar. In epidemiologischen Untersuchungen erhöht sich mit einer steigenden Anzahl »medizinisch unerklärter Körpersymptome« das Risiko für eine künftige *major depression* signifikant. Und wiederum werden depressive Patienten mit zahlreichen somatoformen Beschwerden im primärärztlichen Versorgungssystem sehr viel seltener korrekt diagnostiziert und adäquat behandelt. Die psychiatrischen, medizinischen, psychosozialen und sozioökonomischen Kosten nicht voll remittierter Depressionen sind beträchtlich und werden zusehends als alarmierender wahrgenommen.

Da Patienten mit depressiven Störungen im primären Versorgungssektor einen entscheidenden Anteil an der Herausforderung durch »Somatisierungssyndrome« haben, muss bei ihnen einer möglichst effizienten antidepressiven Pharmakotherapie zentrale Aufmerksamkeit gewidmet werden. Empirische Daten aus Therapiestudien legen nahe, dass Antidepressiva mit einem dualen Wirkmechanismus im serotonergen und noradrenergen System Vorteile gegenüber SSRI besitzen. Höhere Chancen auf das Erreichen einer vollen symptomatischen Remission sind für **Venlafaxin** wahrscheinlich zu machen (Meoni et al. 2004) und deuten sich auch für **Mirtazapin** an (Fawcett u. Barkin 1998). In die gleiche Richtung weisen die therapeutischen Erfahrungen mit **Duloxetin** (60 mg/d), das eine hohe antidepressive Wirksamkeit sowohl im affektiv-kognitiven als auch im schmerzlich-somatischen Symptomspektrum einer Depression zeigte (Detke et al. 2002).

45

Literatur

Aragona M, Bancheri L, Perinelli D, Tarsitani L, Pizzimenti A, Conte A, Inghilleri M (2005) Randomized double-blind comparison of serotonergic (citalopram) versus noradrenergic (reboxetine) reuptake inhibitors in outpatients with somatoform, DSM-IV-TR pain disorder. Eur J Pain 9: 33–38

Arnold LM, Keck PE, Welge JA (2000) Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. Psychosomatics 41: 104–113

Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ (2004) A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum 50: 2974–2984

Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D`Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 119: 5–15

Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K (2003) Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med 10: 2433-2445

Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle MA et al (2000) The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. Biol Psychiatry 48: 287–293

Blockmans D, Persoons P, van Houdenhove B et al (2003) Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. Am J Med 114: 736–741

Bouckoms AJ (1996) Chronic pain: neuropsychopharmacology and adjunctive psychiatric treatment. In: Rundell JR, Wise MG (eds) Textbook of consultation-liaison psychiatry. American Psychiatric Press, Washington, DC, pp 1006–1036

Briley M (2004) Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. Hum Psychopharmacol Clin Exp 19: 21–25

Cleare AJ, Heap E, Malhi GS et al (1999) Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. Lancet 353: 455–458

Cohen L, Miner C, Brown E et al (2002) Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric disorder: a placebo-controlled, clinical trial using computerized diaries. Obstet Gynecol 100: 435–444

Cohen LS, Soares CN, Yonkers KA et al (2004a) Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. Psychosom Med 66: 707–713

Cohen LS, Soares CN, Lyster A et al (2004b) Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychopharmacol 24: 540–543

Creed F, Fernandes L, Guthrie E et al (2003) The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. Gastroenterolgy 124: 303–317

Creed F, Guthrie E, Ratcliffe J et al (2005) Reported sexual abuse predicts impaired functioning but a good response to psychological treatments in patients with severe irritable bowel syndrome. Psychosom Med 67: 490–499

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA (2002) Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 63: 308–315

Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, Shaughn O´Brien PM (2000) Efficacy of selective sertonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. Lancet 356: 1131–1136

Engel CC, Walker EA, Engel AL et al (1998) A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. J Psychosom Res 44: 203–207

Fallon BA, Liebowitz MR, Salman S et al (1993) Fluoxetine for hypochondriacal patients without major depression. J Clin Psychopharmacol 13: 438–441

Fallon BA, Schneier FR, Marshall R et al (1996) The pharmacotherapy of hypochondriasis. Psychopharmacol Bull 32: 607–611

Fallon BA, Quereshi AI, Schneier FR et al (2003) An open trial of fluvoxamie for hypochondriasis. Psychosomatics 44: 298–303

Farber L, Stratz TH, Späth M et al (2001) Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT_3-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. Int J Clin Pharmacol Res 21: 1–13

Fawcett J, Barkin RL (1998) A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. J Clin Psychiatry 59: 123–127

Ferreri M, Florent C, Gerard D (2000) Sulpiride: study of 669 patients presenting with pain of psychological origin. Encéphale 26: 58–66

Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS (1998) Do antidepressants have an analgetic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. Psychosom Med 60: 503–509

Freeman EW (2004) Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. CNS Drugs 18: 453–468

Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M (1999) Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. Arch Gen Psychiatry 56: 932–939

Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, Kunz NR, McPherson M, Upton GV (2001) Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Obstet Gynecol 98: 737–744

Garcia-Campayo J, Sanz-Carrillo C (2002) Topiramate as a treatment for pain in multisomatoform disorder patients: an open trial. Gen Hosp Psychiatry 24: 417–421

Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF et al (2005) Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. J Rheumatol 32: 1975–1985

Goldenberg DL, Mayski M, Mossey C et al (1996) A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum 39: 1852–1859

Goodnick PJ, Sandoval R (1993) Psychotropic treatment of chronic fatigue syndrome and related disorders. J Clin Psychiatry 54: 13–20

Halbreich U, Bergeron R, Yonkers K et al (2002) Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. Obstet Gynecol 100: 1219–1229

Hartz AJ, Bentler SE, Brake KA, Kelly MW (2003) The effectiveness of citalopram for idiopathic chronic fatigue. J Clin Psychiatry 64: 927–935

Henningsen P, Zipfel S, Herzog W (2007) Management of functional somatic syndromes. Invited review. Lancet 369: 946–955

Henriksson KG, Sorensen J (2002) The promise of *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. Rheum Dis Clin N Am 28: 343–351

Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM, Bennett BK, Wakefield D, Lloyd AR (2000) A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. J Clin Psychiatry 61: 643–648

Hollander E, Allen A, Kwon Jee BA et al (1999) Clomipramine vs desipramine crossover trial in body dysmorphic disorder: selective efficacy of a serotonin reuptake inhibitor in imagined ugliness. Arch Gen Psychiatry 56: 1033–1039

Jackson JL, O`Malley PG, Kroenke K (2006) Antidepressants and cognitive-behavioral therapy for symptom syndromes. CNS Spectr 11: 212–222

Kapfhammer HP (2006) Somatic symptoms in depression. Dialogues Clin Neurosci 8: 227–239

Kapfhammer HP (2007a) Konzept, ätiologische Perspektive und Diagnostik somatoformer Störungen. Psychosom Konsiliarpsychiatr 1: 85–96

Kapfhammer HP (2007b) Somatoforme Störungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) Psychiatrie und Psychotherapie, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, im Druck

Kellner R, Fava GA, Lisanksy J et al (1986) Hypochondriacal fears and beliefs in DSM-III melancholia: changes with amitriptyline. J Affect Dis 10: 21–26

King SA, Strain JJ (1990) Benzodiazepine use by chronic pain patients. Clin J Pain 6: 143–147

Kjernisted KD, Enns MW, Lander M (2002) An open-label clinical trial of nefazodone in hypochondriasis. Psychosomatics 43: 290–294

Kornstein SG, Pearlstein TB, Fayyad R et al (2006) Low-dose sertraline in the treatment of moderate-to-severe premenstrual syndrome: efficacy of 3 dosing strategies. J Clin Psychiatry 67: 1624–1632

Kroenke K, Messina N 3rd, Benattia I et al (2006) Venlafaxine extended release in the short-term treatment of depressed and anxious primary care patients with multisomatoform disorder. J Clin Psychiatry 67: 72–80

Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE (2003) The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 1: 219–228

Landen M, Eriksson O, Sundblad C et al (2001) Compounds with affinity for serotonergic receptors in the treatment of premenstrual dysphoria: a comparison of buspirone, nefazodone and placebo. Psychopharmacology 155: 292–298

Landen M, Nissbrandt H, Allgulander C et al (2007) Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. Neuropsychopharmacology 32: 153–161

Lipowski ZJ (1988) Somatization. The concept and its clinical application. Am J Psychiatry 145: 1358–1368

Maurer I, Volz HP, Sauer H (1999) Gabapentin leads to remission of somatoform pain disorder with major depression. Pharmacopsychiatry 32: 255–257

Menza M, Lauritano M, Allen L et al (2001) Treatment of somatization disorder with nefazodone: a prospective, open-label study. Ann Clin Psychiatry 13: 153–158

Meoni P, Hackett D, Lader M (2004) Pooled analysis of venlafaxine XR efficacy on somatic and psychic symptoms of anxiety in patients with generalized anxiety disorder. Depress Anxiety 19: 127–132

Miner C, Brown E, McCray S et al (2002) Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg in premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Clin Ther 24: 417–433

Müller T, Mannel M, Murck H, Rahlfs VW (2004) Treatment of somatoform disorders with St. John´s wort: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. Psychosom Med 66: 538–547

Munro A (1988) Monosymptomatic hypochondriacal psychosis. Br J Psychiatry 153(Suppl 2): 37–40

Natelson BH, Cheu J, Hill N et al (1998) Single-blind, placebo phase-in trial of two escalating doses of selegiline in the chronic fatigue syndrome. Neuropsychobiology 37: 150–154

Noyes R, Reich J, Clancy J, O´Gorman TW (1986) Reduction of hypochondriasis with treatment of panic disorder. Br J Psychiatry 149: 631–635

Noyes R, Happel RL, Muller BA et al (1998) Fluvoxamine for somatoform disorders: an open trial. Gen Hosp Psychiatry 20: 339–344

O´Malley PG, Balden E, Tomkins G et al (2000) Treatment of fibromyalgia with antidepressants. A meta-analysis. J Gen Intern Med 15: 659–66

Olson LG, Ambrogettti A, Sutherland DC (2003) A pilot randomized controlled trial of dexamphetamine in patients with chronic fatigue syndrome. Psychosomatics 44: 38–43

Onghena P, De Cuyper H, Van Houdenhove B et al (1993) Mianserin and chronic pain: a double-blind placebo-controlled process and outcome study. Acta Psychiatr Scand 88: 198–204

Oosterbaan DB, Van Balkom AJLM, Van Boeijen C et al (2001) An open study of paroxetine in hypochondriasis. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 25: 1023–1033

Patkar AA, Masand PS, Krulewicz et al (2007) A randomized, controlled trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. Am J Med 120: 448–454

Perahia DG. Pritchett YL, Desaiah D, Raskin J (2006) Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? Int Clin Psychopharmacol 21: 311–317

Phillips KA (2005a) Placebo-controlled trial of pimozide augmentation of fluoxetine in body dysmorphic disorder. Am J Psychiatry 162: 377–379

Phillips KA (2005b) Olanzapine augmentation of fluoxetine in body dysmorphic disorder. Am J Psychiatry 162: 1022–1023

Phillips KA (2006) An open-label study of escitalopram in body dysmorphic disorder. Int Clin Psychopharmacol 21: 177–179

Phillips KA, Najjar F (2003) An open-label study of citalopram in body dysmorphic disorder. J Clin Psychiatry 64: 715–720

Phillips KA, Rasmussen SA (2004) Change in psychosocial functioning and quality of life of patients with body dysmorphic disorder treated with fluoxetine: a placebo-controlled study. Psychosomatics 45: 438–444

Phillips KA, Albertini RS, Siniscalchi JM, Khan A, Robinson M (2001a) Effectiveness of pharmacotherapy for body dysmorphic disorder: a chart-review study. J Clin Psychiatry 62: 721–727

Phillips KA, McElroy SL, Dwight MM, Eisen JL, Rasmussen SA (2001b) Delusionality and response to open-label fluvoxamine in body dysmorphic disorder. J Clin Psychiatry 62: 87–91

Phillips KA, Albertini RS, Rasmussen SA (2002) A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. Arch Gen Psychiatry 59: 381–388

Randall DC, Cafferty FH, Shneerson JM, Smith IE, Llewelyn MB, File SE (2005) Chronic treatment with modafinil may not be beneficial in patients with chronic fatigue syndrome. J Psychopharmacol 19: 647–660

Russell IJ (2002) The promise of substance P inhibitors in fibromylagia. Rheum Dis Clin N Am 28: 329–342

Samborski W, Lezanska-Szpera M, Rybakowski JK (2004) Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. Pharmacopsychiatry 37: 168–170

Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M (2003) Venlafaxine treatment in fibromyalgia. Ann Pharmacother 37: 1561–1565

Sayar K, Barsky AJ, Gulec H (2005) Does somatosensory amplification decrease with antidepressant treatment. Psychosomatics 46: 340–344

Schönfeldt-Lecuona C, Connemann BJ, Wolf RC et al (2006) Bupropion augmentation in the treatment of chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode. Pharmacopsychiatry 39: 152–154

Späth M (2003) Was gibt es Neues in der Therapie der Fibromyalgie? Schmerz 17: 437–440

Staab JP, Ruckenstein MJ (2004) Sertraline for chronic somatoform dizziness with and without anxiety. Psychosomatics 45: 161–162

Steiner M, Born L (2002) Premenstrual syndromes. In: Lewis-Hall F, Williams TS, Panetta JA, Herrera JM (eds) Psychiatric illness in women. Emerging treatments and research. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, pp 157–188

Tabas G, Beaves M, Wang J et al (2004) Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 99: 921–923

Tack J, Broekaert D, Fischler B et al (2006a) A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. Gut 55: 1095–1103

Tack J, Fried M, Houghton LA et al (2006b) Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome – a European perspective. Aliment Pharmacol Ther 24: 183–205

Talley NJ (2004) Antidepressants in IBS: are we deluding ourselves? Am J Gastroenterol 99: 921–923

Talley NJ, Kellow JE, Boyce P et al (2007) Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Dig Dis Sci (epub ahead of print)

Thomas MA, Smith AP (2006) An investigation of the long-term benefits of antidepressant medication in the recovery of patients with chronic fatigue syndrome. Hum Psychopharmacol 21: 503–509

Turkington D, Grant JB, Ferrier IN et al (2002) A randomized controlled trial of fluvoxamine in prostatodynia, a male somatoform pain disorder. J Clin Psychiatry 63: 778–781

Vercoulen JH, Swanik CM, Zitman FG et al (1996) Randomised double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. Lancet 347: 858–861

Volz HP (2001) Psychopharmakologische Ansätze in der Therapie von Somatisierungssyndromen. In: Kapfhammer HP, Gündel H (Hrsg) Psychotherapie der Somatisierungsstörungen. Krankheitsmodelle und Therapiepraxis – störungsspezifisch und schulenübergreifend. Thieme, Stuttgart, S 306–317

Volz HP, Möller HJ, Reimann I, Stoll KD (2000) Opipramol for the treatment of somatoform disorders: results from a placebo-controlled trial. Eur Neuropharmacol 10: 211–217

Volz HP, Murck H, Kasper S, Möller HJ (2002) St. John´s wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. Psychopharmacology 164: 294–300

Voon V (2006) Treatment of psychogenic movement disorder: psychotropic medications. In: Hallet M, Fahn S, Jankovic J, Lang AE, Cloninger CR, Yudofsky SC (eds) Psychogenic movement disorders. American Academy of Neurology Press, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PN, pp 302–310

Walker EA (1998) Designing clinical trials for the treatment of medically unexplained physical symptoms. J Psychosom Res 44: 197–201

Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R et al (1998) Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. Br J Psychiatry 172: 485–490

46 Essstörungen

Ion-George Anghelescu und Francesca Regen

46.1 Überblick

46.1.1 Definition der Essstörungen

Unter Essstörungen versteht man allgemein persistierende Störungen des Essverhaltens, die zu einem veränderten Konsum oder einer Malabsorption von Nahrung führen und damit die körperliche Gesundheit und die psychosoziale Funktionsfähigkeit beeinträchtigen. Ein Maß für das Körpergewicht ist der sog. Body-Mass-Index [BMI = Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)²].

Als Essstörungen im engeren Sinne werden die **Anorexia nervosa** (AN) und die **Bulimia nervosa** (BN) bezeichnet. Im amerikanischen Diagnosesystem DSM IV wird erweitert noch die »Störung mit Essanfällen« beschrieben (*binge eating disorder* BED, **Binge-eating-Störung**), die auch nach unserer Einschätzung zu den Essstörungen hinzugezählt werden sollte (◻ Tab. 46.1). Für die BED gibt es als deutschen Übersetzungsvorschlag die Bezeichnung »psychogene Hyperphagie ohne gegensteuernde Maßnahmen« (Fichter 2004). Außerdem gewinnt die **Adipositas** aus folgenden Gründen eine immer größere Bedeutung für die Psychiatrie:

- Adipositas kann mit psychiatrischer Komorbidität assoziiert sein (v. a. depressive Störungen; Stunkard et al. 2003).
- Adipositas kann infolge einer psychiatrischen Pharmakotherapie auftreten.
- Adipositas kann möglicherweise im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans psychopharmakologisch behandelt werden.

Adipositas ist eine häufige internistische Erkrankung, deren Bedeutung weltweit ständig zunimmt. Mittlerweile weiß man, dass neben den kardiovaskulären Erkrankungen fast alle Karzinome beim Menschen Adipositas als unabhängigen Risikofaktor aufweisen (Calle et al. 2003). Daher wurde im Ministerium für Gesundheit und soziale Sicherung ein neues Referat namens »Ernährung und Bewegung« auch als Adipositasprophylaxe gegründet.

Übergewicht wird ab einem BMI von 25, Adipositas ab einem von 30 angenommen. Die Adipositas lässt sich wiederum in drei Schweregrade unterteilen (Seidell u. Flegal 1997, WHO-Klassifikation von 1997):

- Grad I bei einem BMI von 30–34,9,
- Grad II bei einem BMI von 35–39,9,
- Grad III bei einem BMI von > 40.

◻ **Tab. 46.1.** Einteilung der Essstörungen

Im engeren Sinne	Intermediär	Im weiteren Sinne
Anorexia nervosa Bulimia nervosa	Binge-eating-Störung	Adipositas

Essen erfüllt nicht nur den biologischen Zweck der Lebenserhaltung, sondern ist darüber hinaus Quelle von Genuss und spielt eine wichtige Rolle im sozialen Kontext. Im Rahmen psychischer Erkrankungen kommt ein Zuviel oder Zuwenig an Essen bei Depressionen, Manien (bipolare Störungen) oder z. B. beim Vergiftungswahn als Symptom verschiedener psychiatrischer Störungen vor. Das Auftreten der AN und BN scheint eng an den Nahrungsmittelüberfluss der westlichen Zivilisation gebunden zu sein.

46.1.2 Prävalenz

Bei Frauen in der Allgemeinbevölkerung beträgt die **Prävalenz** der AN 0,3–0,7% und der BN 1,5–2,5%. In der Risikogruppe der Frauen im Alter zwischen 14 und 35 Jahren liegt die Prävalenz für die AN und BN zusammen bei etwa 5%. Einzelne Symptome einer AN oder BN im Sinne subsyndromaler Fälle finden sich in dieser Altersgruppe allerdings mit einer Häufigkeit von 20%. Die AN wird im DSM IV in die beiden Untertypen »restriktiv« und »bulimisch« eingeteilt. Die sog. **atypische AN** wird dann als F50.1 nach ICD-10 kodiert, wenn nicht alle Kriterien einer AN, z. B. ohne Vorliegen einer Amenorrhö, erfüllt werden. Im DSM IV wird bei der BN zwischen einem sog. **Purging-Typ** mit Erbrechen, Laxanzien- oder Diuretikamissbrauch und einem **Non-Purging-Typ** mit Fasten und exzessiver sportlicher Betätigung, aber ohne Erbrechen, Laxanzien- oder Diuretikamissbrauch unterschieden. Von einer atypischen BN wird ausgegangen, wenn nicht alle Kriterien einer BN, z. B. keine objektivierbaren Essanfälle, Erbrechen schon nach normalen Mahlzeiten, erfüllt werden. Die Inzidenz von Essstörungen hat in den letzten Jahrzehnten vermutlich zugenommen (Lucas et al. 1991). Das höchste Erkrankungsrisiko besteht bei Frauen in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter. Die Lebenszeitprävalenz beträgt etwa 0,5%, die der BN etwa 1–2% (Garfinkel et al. 1995). Weitere 2% aller Frauen haben Essanfälle, ohne regelmäßig zu gegensteuernden Maßnahmen zu greifen, was als BED bezeichnet wird. Männer sind insgesamt etwa 12-mal seltener als Frauen von Essstörungen betroffen (◻ Tab. 46.2).

◻ **Tab. 46.2.** Geschlechterverteilung bei den verschiedenen Essstörungen

Essstörung	Verhältnis Männer:Frauen
Anorexia nervosa	1:20
Bulimia nervosa	1:20
Binge-eating-Störung	2:3
Adipositas	Nationale und ethnische Abhängigkeit, kein allgemein gültiges Geschlechterverhältnis

Box

Intermittierende oder kontinuierliche Nahrungsrestriktion, Streben nach Schlankheit und ein ausgeprägter Einfluss von Gedanken über die eigene Figur und das Gewicht auf das Verhalten und die Selbsteinschätzung sind das gemeinsame Merkmal aller Essstörungen (Fichter u. Quadflieg 1997). Unterschiede zwischen den Essstörungen bestehen im Gewicht der Betroffenen, im Vorkommen von Essanfällen und in der Art und Regelmäßigkeit der Anwendung gegensteuernder Maßnahmen.

Manche Patienten durchlaufen im Rahmen ihrer Erkrankung verschiedene Formen von Essstörungen, z. B. zuerst im Sinne einer AN vom restriktiven Typ, dann einer AN vom bulimischen Typ, gefolgt von BN mit Erbrechen und schließlich Essattacken ohne Erbrechen im Sinne einer BED bei Übergewicht. Patienten mit BN und dem bulimischen Typ der AN nehmen bei Essattacken bis zu 8000 kcal zu sich. Im Gegensatz dazu ist es bei der BED sehr ungewöhnlich, wenn mehr als 4000 kcal während eines Essanfalls verzehrt werden. Für therapeutische Entscheidungen ist weniger die Diagnose als die Ausprägung und der Schweregrad von Einzelsymptomen der Essstörung sowie das Ausmaß der psychosozialen Beeinträchtigung und der internistischen und psychiatrischen Komplikationen entscheidend.

46.1.3 Diagnose

Als **internistische Differenzialdiagnosen** sind bei der AN alle Erkrankungen zu erwägen, die ebenfalls das Leitsymptom Gewichtsverlust aufweisen:
- Diabetes mellitus und andere endokrine Erkrankungen wie Hyperthyreose,
- gastrointestinale Erkrankungen wie Sprue,
- chronische Pankreatitis,
- zystische Fibrose,
- Kolitis oder ösophageale und intestinale Stenosen,
- infektiöse Erkrankungen wie Tbc,
- HIV,
- maligne Erkrankungen,
- Intoxikationen,
- Leber- und Nierenerkrankungen.

Psychiatrische Differenzialdiagnosen sind
- schwere depressive Erkrankungen mit Appetitverlust,
- psychotische Störungen sowie
- Angst- und Zwangserkrankungen mit ernährungsbezogenen Ängsten oder Zwangsgedanken.

Differenzialdiagnosen der BN sind Diabetes mellitus sowie hypothalamische Tumoren.

Die Diagnose einer Essstörung ist aber nur in seltenen Fällen eine Ausschlussdiagnose. Für den erfahrenen Diagnostiker ist diese Erkrankungsgruppe aufgrund der psychopathologischen Merkmale mit hoher Reliabilität diagnostizierbar, da Gewichtsverlust aufgrund von internistischen, neurologischen und anderen psychiatrischen Erkrankungen durch zusätzliche Symptome gekennzeichnet ist und dabei gleichzeitig nur selten alle Symptome einer typischen Essstörung beobachtet werden können. AN ist unter den Lebensbedingungen moderner Industriegesellschaften die häufigste Ursache von Untergewicht bei jungen erwachsenen Frauen, während zu den Zeiten der Erstbeschreibung der AN im letzten Jahrhundert chronische Infektionskrankheiten die häufigste Ursache für Untergewicht in dieser Altersgruppe darstellten.

46.2 Adipositas unter psychopharmakologischer Therapie

Die Problematik der psychopharmakologisch bedingten Adipositas rückt immer weiter in den Vordergrund, hauptsächlich bei Patienten mit schizophrenen, aber auch affektiven und Persönlichkeitsstörungen, insbesondere **unter atypischen Antipsychotika**. Dies ist zum einen darin begründet, dass extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) keine so große Rolle mehr spielen, zum anderen, dass die atypischen Antipsychotika stärker als ältere Antipsychotika zu diesen Nebenwirkungen führen, sowohl was die Frequenz des Auftretens als auch das Ausmaß anbelangt. Die 7% Gewichtszunahme, die in den Fachinformationen als »signifikant« beschrieben zu finden sind, resultieren aus einem mehr zufälligen Etablieren durch die FDA.

Andererseits können die psychiatrischen Störungen per se mit Adipositas vergesellschaftet sein. So kann bei depressiven Patienten zwar im Allgemeinen (Ausnahme: atypische Depression mit Hyperphagie) eine Abnahme des Gesamtkörpergewichts festgestellt werden, gleichzeitig aber auch eine Umverteilung von subkutanem zu viszeralem Fett, das die kardiovaskuläre Morbidität erhöht (Weber-Hamann et al. 2002).

Die Adipositas stellt hierbei nur einen Baustein in der Entwicklung eines **metabolischen Syndroms** dar, dessen Kriterien in Tab. 46.3 zu finden sind.

Gerade bei psychiatrischen Patienten finden sich entweder morbogen, pharmakogen oder unabhängig häufig mehrere dieser Risikofaktoren (Abb. 46.1), was insgesamt einen überadditiven Effekt zur Folge hat.

Zurzeit werden etliche **Kandidatengene** auf Polymorphismen hin untersucht, um positive Prädiktoren bezüglich einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Adipositas im Einzelfall unter besonders risikoreichen

Tab. 46.3. Definition des metabolischen Syndroms (nach *NCEP Adult Treatment Panel III* 2002)

Drei der fünf Kriterien müssen für die Diagnose eines metabolischen Syndroms erfüllt sein:	
Zentrale Adipositas	Taillenumfang: Männer > 102 cm Frauen > 88 cm
Triglyzeride	≥ 150 mg/dl
HDL-Cholesterin	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl
Blutdruck	≥ 130/≥ 85 mmHg
Nüchternblutzucker	≥ 110 mg/dl

NCEP National Cholesterol Education Panel

46

Psychopharmaka zu definieren. So fanden Reynolds et al. (2002) einen Polymorphismus im 5-HT_{2c}-Gen, das bei schizophrenen Chinesen eine Gewichtszunahme unter Clozapin wahrscheinlicher macht. Aber auch im $ß_3$-Gen lassen sich Assoziationen mit Prädispositionen für Adipositas finden.

Reboxetin lässt sich nutzen, um Olanzapin-induzierte Gewichtszunahmen präventiv zu verringern (Poyurovsky et al. 2003). Außer bei depressiven und schizophrenen Patienten spielt Adipositas bei Patienten mit bipolarer Depression eine große Rolle. Man geht davon aus, dass 50% der betroffenen Frauen und sogar 70% der betroffenen Männer an Übergewicht leiden. **Topiramat** und **Zonisamid** scheinen nicht nur gewichtsneutral zu sein, sondern sogar zu einer Gewichtsabnahme zu führen. Ansonsten führen **Benzodiazepine** eher zu Gewichtszunahme, **Acamprosat** und **Naltrexon** als Rückfallprophylaktika bei Abhängigkeitserkrankungen (▶ Kap. 32) eher zu Gewichtsabnahme. Tab. 46.4 liefert eine Zusammenfassung des Gewichtsrisikos unter verschiedenen Psychopharmaka.

46.3 Bedeutung neurobiologischer Veränderungen für die Therapie

Alle bisher gefundenen neurobiologischen Veränderungen bei AN und BN können auch bei Mangelernährung anderer Ursachen beobachtet werden. Es ist deshalb plausibel anzunehmen, dass sie physiologisch primär der Anpassung an Mangelernährung dienen und keine ätiologische Bedeutung haben. Veränderungen endokrinologischer Systeme sind aber nicht nur Folge veränderten Verhaltens, sie haben auch selbst Konsequenzen für die Verhaltensregulation. Insgesamt kann aufgrund der jetzt bekannten Zusammenhänge zwischen endokrinologisch-metabolischen und psychischen Veränderungen vermutet werden, dass es bei den Essstörungen zu einer **Wechselwirkung zwischen biologischen und Verhaltensänderungen** kommen kann, die ein Fortschreiten der Erkrankung letztlich begünstigt.

Box

In der Entstehung von Essstörungen spielen endokrinologisch-metabolische neurochemische Veränderungen nach dem derzeitigen Wissensstand eine wesentliche pathophysiologische, wenn auch nicht ätiologische Rolle.

Während zunächst dem Gewicht und Gewichtsschwankungen große wissenschaftliche Aufmerksamkeit geschenkt wurde, standen in den letzten Jahren auch die **kurzfristigen Folgen veränderter Nahrungszufuhr** im Mittelpunkt des Interesses. Beim Vergleich des endokrinologisch-metabolischen Syndroms bei AN und BN ergeben sich quantitative Unterschiede, qualitative Differenzen konnten bisher nicht identifiziert werden. Das weist darauf hin, dass die Veränderungen v. a. mit dem Gegensatz zwischen kontinuierlicher und intermittierender Mangelernährung zu tun haben. Das Vorhan-

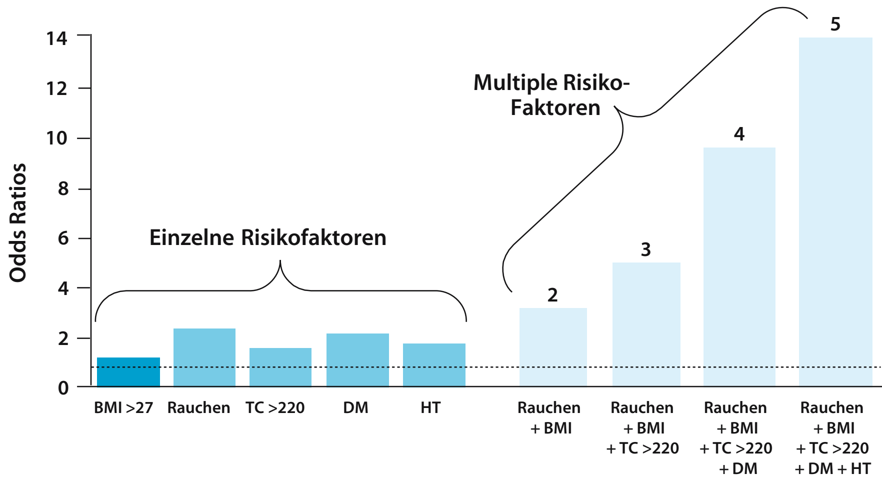


Abb. 46.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren. *BMI* Body-Mass-Index, *TC* Gesamtcholesterin, *DM* Diabetes mellitus, *HT* arterielle Hypertonie. (Daten aus Wilson et al. 1998)

Tab. 46.4. Risikoeinteilung für eine Gewichtszunahme unter verschiedenen Psychopharmaka

Gruppe	Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko
Antipsychotika	Clozapin Olanzapin	Quetiapin Risperidon	Konventionelle AP Amisulprid Aripiprazol Ziprasidon
Antidepressiva	Trizyklische AD (v. a. primäre Amine): Amitriptylin Trimipramin Clomipramin Doxepin Dosulepin	Nortriptylin Desipramin Mirtazapin Venlafaxin Paroxetin Mianserin	Übrige SSRI Duloxetin Reboxetin Tranylcypromin
Phasenprophylaktika	Lithium Valproat	Carbamazepin Oxcarbazepin	Lamotrigin Topiramat Gabapentin Zonisamid

AP Antipsychotika, *AD* Antidepressiva, *SSRI* selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

densein oder Fehlen von Essanfällen oder Erbrechen bestimmt zwar weitgehend den Schweregrad einer Essstörung und die Ausprägung einzelner spezifischer Komplikationen, begründet aber keinen qualitativen Unterschied in dem beobachteten neurobiologischen Syndrom.

Patienten mit AN oder BN entwickeln im Laufe der Erkrankung mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 50% eine schwere depressive Störung, d. h. mindestens eine Episode einer *major depression*. Auch übergewichtige Frauen mit BED weisen häufiger depressive Symptome (meistens als Dysthymie) auf als übergewichtige Frauen ohne Essanfälle (Alger et al. 1995). Diäten können bei übergewichtigen Patienten zwar kurzfristig zu einer Steigerung des Wohlbefindens führen, langfristig wird aber häufig eine Zunahme depressiver Symptome beobachtet (Karlsson et al. 1994). Als Erklärungsmodelle für den **Zusammenhang zwischen Essstörung und Depression** gibt es Hinweise für eine wesentliche Rolle von psychologischen und auch von biologischen Faktoren wie Serotonin-, Noradrenalinmangel und CRH-Überfunktion. Erfolgreiche Therapie der Essstörungen führt zu einem deutlichen Rückgang der Häufigkeit depressiver Erkrankungen.

46.4 Bedeutung von Peptiden als Neurotransmitter für die Therapie

Das von den Lipozyten sezernierte Peptidhormon **Leptin** zeigt in bestimmten Tiermodellen wesentliche Einflüsse auf Essverhalten, Steuerung der Gonadenfunktion und Anpassung an Mangelernährung. Bei AN sind die Konzentrationen von Leptin sehr niedrig, nach Ernährungsrehabilitation normalisieren sie sich. Bei BN wurden unauffällige Leptinkonzentrationen gefunden, bei übergewichtigen Patienten bestehen erhöhte Werte. Ob Leptin für Essstörungen Relevanz hat, bedarf noch weiterer Evaluation.

Die Magenentleerung und Magen-Darm-Passage sind bei AN und auch bei normalgewichtigen BN-Patienten deutlich verlangsamt. Die Cholezystokininreaktion nach einer fetthaltigen Testmahlzeit fand sich bei Patienten mit restriktiver AN im Referenzbereich, bei Patienten mit BN war sie dagegen erniedrigt. Bei BN wurde eine Normalisierung dieser Veränderungen nach erfolgreicher Therapie beschrieben. **Cholezystokinin** (CCK) ist ein wichtiges Sättigungssignal-Molekül, das in der Darmwand synthetisiert und daraufhin in den Blutkreislauf in Abhängigkeit von bestimmten Nahrungsbestandteilen im Darm abgegeben wird. Es stimuliert G-Protein-gekoppelte Rezeptoren des N. vagus, die den Reiz an Nervenzellkerne im Hirnstamm weiterleiten, von wo aus die Information zum Hypothalamus gelangt. Blockade peripherer CCK-Rezeptoren führt zu erhöhter Nahrungszufuhr.

Bei untergewichtigen AN-Patienten wurden im Liquor erhöhte Konzentrationen von **CRH** und **Neuropeptid Y** (NPY) sowie erniedrigte Konzentrationen von **β-Endorphin** gefunden. Nach Gewichtszunahme normalisierten sich die Konzentrationen. Bei normalgewichtigen Frauen mit BN wurden im Liquor erniedrigte Konzentrationen von CCK beschrieben. Ebenfalls bei normalgewichtigen Frauen mit BN kam es nach 30-tägiger Abstinenz von Essattacken und Erbrechen zu einem Anstieg des mit NPY verwandten Peptids YY_{3-36} (Batterhan et al. 2003). Weiterhin zeigen normalgewichtige Frauen mit BN auch nach längerer Abstinenz von Essattacken eine erhöhte Konzentration von **Vasopressin** im Liquor (Bailer u. Kaye 2003).

Box

Insgesamt lässt sich aus den beobachteten Neuropeptidveränderungen ein zusammenfassendes Modell der endokrinologischen und Verhaltensänderungen konstruieren. Hierbei muss allerdings angenommen werden, dass bezüglich des Essverhaltens CRH die Wirkung von NPY/β-Endorphin antagonisiert. Konkrete Therapien z. B. im Sinne von Leptingaben, Gabe von NPY-Antagonisten oder CCK lassen sich bislang jedoch noch nicht aus diesen Zusammenhängen ableiten.

46.5 Pharmakologische Therapieansätze der Essstörungen einschließlich Gesamtbehandlungsplan

Gemeinsame Merkmale aller Essstörungen sind eine Störung des Körperbildes, der interozeptiven und emotionalen Wahrnehmung und ein alles durchdringendes Gefühl eigener Unzulänglichkeit. Zusammen mit den neurobiologischen Veränderungen sind somit verschiedene Therapieansätze vorstellbar: Antidepressiva, Antipsychotika, aber auch Stimmungsstabilisatoren oder internistische Medikamente wie 5-HT_3-Antagonisten (z. B. **Ondansetron**).

Box

Eingebettet werden die Behandlungen wie immer in der Psychiatrie in einen Gesamtbehandlungsplan, der als primäres Therapieziel die Gewichtsstabilisierung und -normalisierung hat. Dies erfolgt u. a. durch die Festsetzung eines »Gewichtsvertrags« und die Schulung der Selbstwahrnehmung (Körper, Emotionen), nachdem die subjektive Bedeutung des Essens und des Gewichts geklärt wurde. Dabei erweist sich die Kombination aus Psychopharmakologie und Psychotherapie als in der Regel synergistisch.

46.5.1 Anorexia nervosa

Schon eingangs sollte erwähnt werden, dass es **keine** bekannte, für die meisten Patienten wirksame Behandlung pharmakologischer Art der AN gibt. Forschung im Bereich der Psychopharmakologie der AN ist relativ schwierig, weil es zum einen eine Erkrankung mit niedriger Prävalenz (0,1%) ist und außerdem akut erkrankte anorektische Patientinnen potenziell lebensbedrohliche Komplikationen zu befürchten haben. Auch haben AN-Patientinnen eine ausgeprägte Ambivalenz bezüglich der Behandlung. Schließlich wurden die meisten Studien mit Patientinnen durchgeführt, die vollstationär in Behandlung waren und somit die Behandlung als Add-on-Therapie zu z. B. intensivmedizinischen Therapien erhielten. Allerdings gibt es eine relativ große Anzahl von Kasuistiken, Fallserien und offenen Studien, die eine signifikante Wirksamkeit verschiedenartiger pharmakologischer Behandlungsmethoden nahe legen. Diese ließen sich jedoch in den meisten plazebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studien nicht mehr so gut nachweisen.

Studien zur Psychopharmakatherapie der AN

Als Hauptoutcome-Kriterium wurden für die AN ein verbessertes Essverhalten, Gewichtszunahme und spätere Beibehaltung des Gewichts gewählt. Zusätzliche Outcome-Parameter können instruktiv sein, z. B. Veränderung der Selbstwahrnehmung, Abnahme der Befürchtung, an Gewicht zuzunehmen und Veränderungen von komorbiden Erkrankungen wie Depression, Angst und Zwangsstörung.

Interessanterweise fokussieren alle unkontrollierten Studien auf **SSRI**, insbesondere **Fluoxetin**, **Citalopram** und **Sertralin**. In zwei Studien wurde Fluoxetin gegenüber Nortriptylin und Amineptin untersucht und in einer Studie die Fluoxetin vs. Venlafaxin. So wie es auch schon bei trizyklischen Antidepressiva der Fall war, basierten die SSRI-Studien hauptsächlich auf der Tatsache, dass Patientinnen mit Anorexie häufig depressive Symptome zeigen. Außerdem können SSRI anankastische Symptome bessern. Schließlich wurde eine Dysfunktion des serotonergen Systems als pathogenetischer Faktor bei der Anorexie postuliert (Barbarich 2002). Bezüglich des Ergebnisses waren die Studien mit Fluoxetin uneinheitlich. Ähnliches lässt sich zu Sertralin und Citalopram finden. Einmal wurden auch Amitriptylin und Cyproheptadin, ein serotonerger Antagonist, mit Plazebo verglichen.

Trizyklische Antidepressiva stellen für Patienten mit Anorexie zumindest eine Option dar, weil sie zumindest bei depressiven Patienten nicht nur die Stimmung heben, sondern auch zu einer Steigerung des Appetits mit Gewichtszunahme führen. Dennoch könnte Gewichtszunahme auch als unerwünschte Wirkung angesehen werden und somit von vorübergehendem Nutzen sein. Die Ergebnisse der Studie zeigen einen milden, aber signifikanten Effekt für **Amitriptylin** und **Cyproheptadin**. Die Patientinnen unter beiden Behandlungsstrategien erreichen im Mittel 10,5 Tage früher das Zielgewicht als unter Plazebo.

Im Gegensatz zu BN zeigen kontrollierte Studien bei AN, dass der Add-on-Effekt von Antidepressiva zusätzlich zu einem multidisziplinären Behandlungskonzept höchstens bei schwer gewichtsreduzierten anorektischen Patientinnen vorhanden ist. Ob z. B. Fluoxetin als Erhaltungstherapie bei AN-Patientinnen sinnvoll sein könnte, ist zumindest umstritten (Kaye et al. 2001; Walsh et al. 2006).

Atypische Antipsychotika werden gegenwärtig vermehrt bei AN untersucht, nicht nur wegen der Gewichts-

zunahme als Nebenwirkung, sondern auch wegen der spekulativen positiven Wirkung zur Verbesserung der Dysmorphophobie und der unrealistischen Interpretation, dass das Eigengewicht wahnhafte Züge trägt. **Konventionelle Antipsychotika** wie Chlorpromazin und Pimozid zeigten keine positiven Ergebnisse. Außerdem war ihr Einsatz aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie EPS, aber auch wegen dosisabhängiger QT_C-Verlängerungen und Inversionen der T- und U-Welle bei ohnehin kardial anfälligen Patientinnen nur eingeschränkt möglich. Alle Kasuistiken mit **Risperidon** und **Olanzapin** zeigen einen positiven Outcome bezüglich der Gewichtszunahme. Ruggiero et al. (2001) untersuchten im Vergleich **Clomipramin**, **Fluoxetin** und **Amisulprid**. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Amisulprid und Fluoxetin, die beide besser als Clomipramin abschnitten. Powers et al. (2002), untersuchten in einer zehnwöchigen offenen Studie die Wirkung von Olanzapin (10 mg/d) mit positivem Ergebnis. Hauptnebenwirkung war Sedierung, die nach zwei Wochen verschwand.

Einige Studien waren bezüglich **Zink** positiv, eine kleine offene auch für **Naltrexon** (Marrazzi et al. 1995).

Bislang sind die Studien zu **AN und Hormontherapie** bezüglich der Reduktion des Osteoporoserisikos und der Erhöhung der Knochendichte (niedrige Dichte assoziiert mit Knochenbrüchen) negativ.

Gesamtbehandlungsplan

Bislang gibt es keine kontrollierten Studien, die die **Kombination von Psychotherapie und Medikation** bei AN evaluiert hätten. Es gibt eine Studie, deren Veröffentlichung ansteht, die kognitive behaviorale Behandlung gegen Fluoxetin und der Kombination vergleicht. Die möglichen Nebenwirkungen bei sehr niedriggewichtigen Patientinnen legen nahe, mit einer niedrigen Dosis zu beginnen. Es gibt einige Hinweise darauf, dass Patientinnen trotz des niedrigen Gewichts und häufigen internistischen Komorbiditäten SSRI gut tolerieren, sogar wenn höhere Dosen als bei Depressionen angewandt werden. Veränderungen der Körper-, Protein- und Fettzusammensetzung können die Pharmakokinetik verschiedener Substanzen stark beeinflussen. Daher ist es initial notwendig, den Serumalbuminspiegel zu bestimmen und ggf. die Dosis der Medikamente weiter nach unten anzupassen.

Die empirisch sicherste Aussage zur Behandlung lässt sich zu Patientinnen machen, deren Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr und nicht länger als drei Jahre vor Einleitung der Therapie begann (Fassino et al. 2004). In diesen Fällen ist eine Familientherapie primär indiziert. Ansonsten haben sich zur Gewichtsregulierung und zur Besserung der psychosozialen Anpassung psychoedukative und kognitiv-verhaltenstherapeutische Maßnahmen als zumindest bedingt erfolgreich herausgestellt. Als **Therapieziele** zur Behandlung der AN werden folgende Punkte nach Fichter (2004) formuliert:

- Gewichtsnormalisierung,
- Vermittlung eines normalen Essverhaltens,
- Behandlung körperlicher Folgen der Anorexie,
- Behandlung dysfunktionaler Kognitionen, Überzeugungen und Werthaltungen,
- Behebung von Defiziten im Bereich der Emotionsregulation,
- Verbesserung psychologischer Schwierigkeiten, die im Zusammenhang mit der Essstörung stehen,
- Einbeziehung der Familie und/oder Partner, wenn erforderlich,
- Maßnahmen zur Rückfallprophylaxe.

Ein primäres Ziel der Therapie ist die Wiederherstellung eines aus medizinischer Sicht **akzeptablen Körpergewichts** (ca. 150 g Zunahme täglich). Dabei sollte die parenterale Zwangsernährung nur den Patientinnen vorbehalten bleiben, die unter psychoedukativen oder verhaltenstherapeutischen Maßnahmen keine Gewichtszunahme gezeigt haben. Eine zu schnelle Gewichtszunahme kann zu generalisierten Ödemen oder in Einzelfällen zu einer Herzinsuffizienz führen.

46.5.2 Bulimia nervosa

Zur Behandlung der Bulimia nervosa stellen **SSRI** die Therapie der ersten Wahl dar. Dabei ist **Fluoxetin** der am besten evaluierte SSRI, sowohl akut als auch zur Rückfallprophylaxe (▫ Abb. 46.2 und 46.3). Fluoxetin ist das einzige in Deutschland zur Behandlung der Bulimie offiziell zugelassene Medikament.

Studien zur Psychopharmakatherapie der BN

In den Studien wurde als primäres Outcome-Kriterium überwiegend die Anzahl der Ess-Brech-Anfälle verwendet. Die Wirkung der Medikamente scheint dabei unabhängig vom antidepressiven Effekt zu sein.

Trizyklische Antidepressiva sind aufgrund möglicher Appetits- und Gewichtszunahmen nicht so günstig, irreversible MAO-Hemmer wie Tranylcypromin können wegen möglicher Diätfehler ebenfalls nicht empfohlen werden. Schließlich ist **Bupropion** trotz positiver Ergebnisse (▫ Tab. 46.5) aufgrund des erhöhten Krampfanfallrisikos relativ **kontraindiziert**.

Mit Fluoxetin gibt es darüber hinaus auch Rückfallprophylaxestudien wie die von Romano et al. (2002), aus der die Überlebenskurve in ▫ Abb. 46.3 stammt.

Gesamtbehandlungsplan

Antidepressiva stellen eine Alternative im therapeutischen Armamentarium zur Behandlung von Patientinnen mit BN dar. Im Gegensatz zur nur eingeschränkten Verfügbarkeit von Psychotherapeuten, die eine kognitiv-behaviorale Therapie bei BN anbieten können, kann die

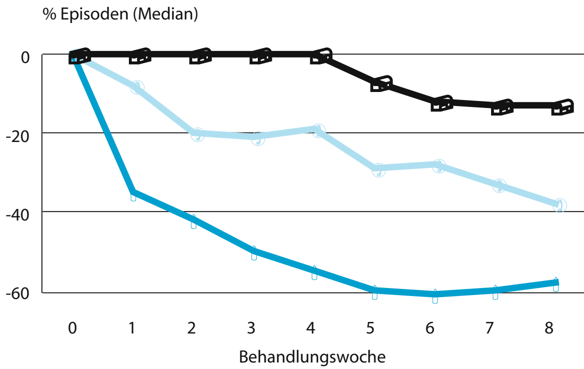


Abb. 46.2. Ergebnis einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit dem Outcome-Parameter »Anzahl von Brechanfällen« (N = 387); *schwarz:* Erbrechen unter Plazebo, *hellblau:* Erbrechen unter 20 mg Fluoxetin, *dunkelblau:* Erbrechen unter 60 mg Fluoxetin. (*Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group* 1992; [redacted] Genehmigung [redacted])

Tab. 46.5. Ansprechen der Bulimia nervosa auf ausgewählte Antidepressiva in randomisierten, plazebokontrollierten Studien. (Mod. nach Mehler 2003)

Medikation	Wirksamkeit
Trizyklische Antidepressiva	
Desipramin	+
Imipramin	+
Amitriptylin	+/–
SSRI	
Fluoxetin	++
Monoaminoxidasehemmer	
Phenelzin	+
Andere	
Bupropion	+
Trazodon	+

medikamentöse Therapie relativ ressourcenschonend angewandt werden. Dennoch scheint die alleinige psychopharmakologische Behandlung für die meisten Patientinnen nur unzureichend wirksam zu sein.

Auch wenn keine überlegene Wirksamkeit von **Fluoxetin** im Vergleich zu anderen Präparaten gefunden wurde, wurde es wegen seiner großen Akzeptanz bei guter Studienlage zum **Antidepressivum der ersten Wahl.** Die tägliche Dosis von 60 mg ist wirksamer als die antidepressive von 20 mg (Abb. 46.2). Acht Wochen sollten bis zur abschließenden Beurteilung der Wirksamkeit vergehen. Sollte sich in dieser Zeit nicht einmal eine Teilresponse ergeben, wäre an eine alternative Behandlungsstrategie zu denken. Die meisten Studien wurden an jungen, aber adulten bulimischen Patientinnen ohne schwer wiegende Komorbidität durchgeführt. Auch ein Publikationsbias sollte berücksichtigt werden: anscheinend wurden zwei negative Studien zu Fluvoxamin nicht publiziert.

Zur Therapie der BN gibt es ca. 60 randomisierte kontrollierte **Psychotherapiestudien.** Die am besten untersuchte Therapie ist die **kognitive Verhaltenstherapie** (CBT), die auf die Veränderung relevanter Essverhaltensweisen und dysfunktionaler Kognitionen fußt. Besonders häufig wurden Behandlungssettings von 20 Sitzungen über fünf Monate eingesetzt, was sich für die Studienpatienten als effektiv herausstellte. Dabei war die kognitive Verhaltenstherapie schneller und längerfristig wirksam als die ebenfalls wirksame interpersonale Psychotherapie (IPT). Bezüglich der Prognose von kognitiver Verhaltenstherapie bei BN kann festgehalten werden, dass eine frühe Response nach 4–6 Wochen einen exzellenten Prädiktor für den längerfristigen positiven Outcome darstellt. Die aus der Borderline-Therapie entwickelte dialektisch-behaviorale Therapie (DBT) scheint ebenfalls erwägenswert. Auch vereinfachte Formen der Verhaltenstherapie z. B. in

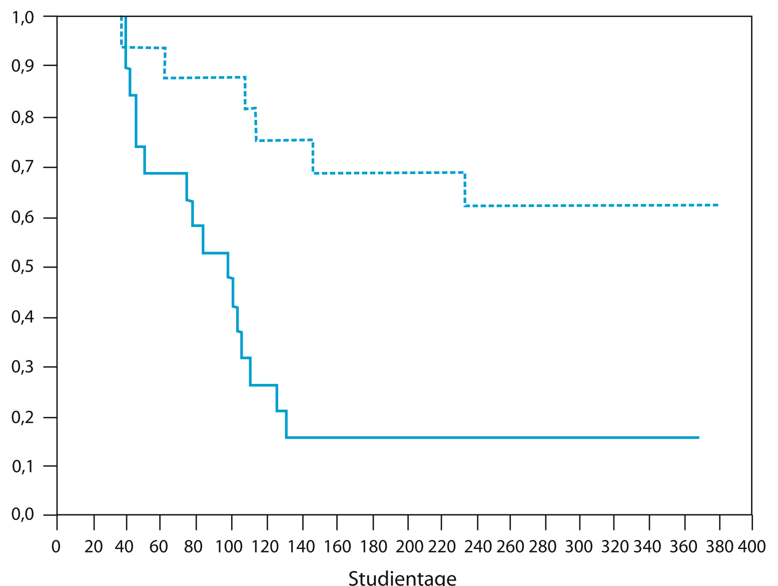


Abb. 46.3. »Überlebenskurve« als Ergebnis einer Langzeitstudie zur Wirkung von Fluoxetin bei BN (*gepunktete Kurve*) verglichen mit Plazebo (*durchgezogene Kurve*). (Mod. nach Romano et al. 2002)

Form von Selbsthilfemanualen, waren bei eher leicht erkrankten BN-Patientinnen wirksam.

Folgende Hauptgruppen haben sich eher durch klinische Erfahrung als durch empirischen Nachweis als **medikamentös behandlungsbedürftig** herausgestellt:

- Patienten mit signifikanter Depression,
- Patienten mit sehr ausgeprägten Symptomen, die nur eingeschränkt psychotherapierbar sind,
- Patienten, die Psychotherapie ablehnen,
- Patienten, die nicht gut auf Psychotherapie ansprechen.

Die **Kombinationsbehandlung** schient jedoch auch bei diesem Patientenkollektiv am sinnvollsten zu sein. Die Therapie sollte folgende Richtlinien beachten:

- Medikament der ersten Wahl ist Fluoxetin in einer Dosis von 60 mg täglich.
- Andere Antidepressiva können nach einem ersten fehlgeschlagenen Behandlungsversuch sinnvoll sein.
- Die Behandlung sollte mindestens sechs Monate fortgeführt werden.

Andere Substanzen wie Ondansetron, das sich als wirksam erwiesen hat, erscheinen aufgrund der relativ geringen Wirkstärke und pharmakoökonomischer Aspekte nicht sinnvoll in dieser Indikation zu sein. **Topiramat** (75–200 mg/d) könnte wirksam und in dieser Dosierung auch bei BN gut verträglich sein.

Ob eine möglichst frühzeitige Behandlung am sinnvollsten ist, kann gegenwärtig nicht beurteilt werden. Obwohl das Suizidrisiko bei BN niedrig zu sein scheint, tritt selbstschädigendes Verhalten mit 15–25% relativ häufig auf. Dieses ist häufig mit anderen impulsiven Symptomen wie Alkohol- und Drogenabusus, ungeschütztem Sexualverkehr und wiederholten Diebstählen assoziiert.

46.5.3 Adipositas mit und ohne Binge-eating-Störung

Bei Adipositas besteht immer Behandlungsindikation, weil sie mit einem deutlich erhöhten Risiko für multiple internistische Begleiterkrankungen, besonders kardiovaskulären, verbunden ist. In der psychiatrischen Pharmakotherapie hat die Gewichtszunahme einen wichtigen Einfluss auf die Compliance gegenüber vielen Präparaten.

Medikamentöse Therapien der Adipositas waren bislang nicht zugelassen und zum Teil sehr risikoreich, wie der Einsatz von **Psychostimulanzien**, **Laxanzien**, **Diuretika**, **L-Thyroxin** oder **Nikotin**. Zusätzlich standen zentral wirksame Präparate wie **Phenfluramin** und **Dexphenfluramin** zur Verfügung. Diese Medikamente hatten den Nachteil, durch die unspezifische Wirkung zentralnervöse Nebenwirkungen zu induzieren. Als auch pulmonale Hypertension und Herzklappenfehler unter der Behandlung mit **Dexphenfluramin** beobachtet wurden, wurden die Präparate in Deutschland aus dem Handel genommen.

Als **Antiadiposita** zugelassen sind **Sibutramin**, ein dem Venlafaxin ähnlicher, zumindest in der empfohlenen Dosierung nicht antidepressiv wirksamer kombinierter Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und **Orlistat**, ein Lipasehemmer, der nur im Darm wirksam ist. Zur Gewichtsreduktion nicht zugelassen, aber möglicherweise wirksam sind **Topiramat** (Hudson 2004), **Metformin** (Erhöhung der Insulinsensitivität), der H_2-Antagonist **Nizatidin** und der Cannabinoid-1-Rezeptorantagonist **Rimonabant**, der sich zur Raucherentwöhnung im Zulassungsprozess befindet. In Einzelfällen, bei einem BMI > 40, werden auch operative Maßnahmen wie *gastric banding* angewandt (Lang et al. 2000). Der genetische Anteil an der Entwicklung einer Adipositas scheint stärker zu sein als früher angenommen wurde, sodass eine medikamentöse Therapie flankierend zu verhaltenstherapeutischen (z. B. mit Selbsthilfemanualen) und diätetischen Maßnahmen sinnvoll ist. Die Nahrung sollte in erster Linie fettarm sein, wobei auch sog. Fettsimulatoren unter Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden können. Eine fragliche Alternative stellt die sog. Atkins-Diät (Foster et al. 2003) dar, die kohlenhydratarm ist. Trotz der neuen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten bleibt die Adipositasprävention höchstes Ziel.

Die **BED** kommt etwa doppelt so häufig vor wie die BN (5–10% der Bevölkerung), wobei der Anteil der Frauen bei 60% liegt. Dieses Störungsbild ist durch den intermittierenden Verzehr großer Nahrungsmengen bei fehlender dauerhafter Beschäftigung mit der Figur gekennzeichnet und stellt (noch) kein allgemein akzeptiertes Krankheitskonzept dar. Da das Erbrechen fehlt, sind die Patienten übergewichtig. Es findet sich im Gegensatz zur Adipositas ohne BED eine doppelt so hohe Inzidenz von affektiven Störungen und Angststörungen. **Hauptkriterien für die Diagnose** sind rezidivierendes Binge-eating-Verhalten sowie ausgeprägte Schwierigkeiten in mindestens drei der folgenden Bereiche:

- sehr schneller Verzehr von Nahrungsmitteln,
- Essen, bis unangenehmes Völlegefühl erreicht ist,
- Essen, ohne hungrig zu sein,
- häufiges Essen ohne Gesellschaft,
- Ekel- und Schuldgefühl nach einem Essanfall,
- kein rezidivierendes Erbrechen,
- keine exzessiven körperlichen Betätigungen oder Fasten,
- keine Anorexia nervosa.

Binge-eating-Verhalten kann sowohl im Rahmen der Anorexie als auch der Bulimie und schließlich v. a. bei der Adipositas auftreten.

Studien zur Psychopharmakotherapie

Plazebokontrollierte Studien deuten auf die Wirksamkeit von **SSRI** (z. B. Fluvoxamin) hin (Pope et al. 1998), wobei der impulskontrollfördernden Wirkung dieser Antidepressiva besondere Bedeutung zukommt. Außerdem haben sich 75 mg **Imipramin**, sowohl bezogen auf das Körpergewicht als auch auf die Anzahl der »Binges«, als günstig erwiesen. Auch ist von **Topiramat** in Dosen von 100–400 mg/d eine positive Wirkung zu erwarten (Mehler 2003). Schließlich hat auch **Sibutramin** in der Dosierung 15–30 mg/d eine gute Wirkung bei Binge-eating-Verhalten (Appolinario et al. 2003).

Gesamtbehandlungsplan

Die Befundlage ist bei der BED ähnlich wie bei der BN, wenngleich weniger randomisierte, plazebokontrollierte Psychotherapiestudien vorliegen. Psychotherapeutisch haben sich demnach die **IPT** und die **CBT** als wirksam erwiesen (Kotler et al. 2003). Wichtig ist es, den Patienten beizubringen, ihre interozeptiven, propriozeptiven Signale und Emotionen wahrzunehmen und sich gegen interpersonale Zurücksetzungen zu wehren.

Außerdem ist eine **Ernährungsberatung** (Tab. 46.6) einschließlich der **Motivation zur körperlichen Betätigung** (Tab. 46.7) sinnvoll. Schließlich gibt es Hinweise darauf, dass auch erholsamer, langer Nachtschlaf zur Gewichtsnormalisierung beiträgt (Lamberg 2006).

Tab. 46.6. Adipositas-Therapie: Schritte der Ernährungsberatung

Schritt	Ernährungsberatung
1	Verhaltensdiagnose (Ernährungsprotokoll/-anamnese)
2	Zieldefinition (Ist-Soll-Situation, Zielvorgabe)
3	Zielhierarchie (konkrete Maßnahmen, individuelle Rangfolge)
4	Maßnahmenplanung (Weg zur Verhaltensmodifikation, z. B. flexible Kontrolle)

Tab. 46.7. Adipositas-Therapie: Bewegungs- und Sportarten

Geeignet	Bedingt geeignet	Ungeeignet
Schwimmen (Wärmeentzug, gelenkschonend)	Basketball	Joggen
Radfahren	Volleyball	Gewichtheben
Skilanglauf	Badminton	Fußball
Rudern	Tennis	Fechten
Wandern	Kraftsport	Boxen
Walking	Ski alpin	
	Tanzen	

46.5.4 Psychiatrische Komorbidität und ihre Behandlung

Bulimische Untergruppen zeigen bei Essstörungen in der Regel eine höhere Komorbidität. Die durchschnittliche Anzahl komorbider Störungen beträgt bei bulimischer AN 3,8 und bei restriktiver 2,3. Die Lebenszeitprävalenz für eine komorbide Achse-I-Störung nach DSM IV-TR beträgt bei BN 80%. Bei Patientinnen mit Essstörungen findet sich eine höhere Prävalenz von affektiven Störungen, Angststörungen (dabei insbesondere soziale Phobie und Zwangsstörungen), Substanzabhängigkeit sowie Persönlichkeitsstörungen, als man in der Allgemeinbevölkerung erwarten würde. Die häufigste komorbide Störung stellt sowohl bei AN als auch bei BN die **depressive Störung** dar, gefolgt von Angststörungen bei der AN und von Substanzabhängigkeit bei der BN. Persönlichkeitsstörungen sind bei der BN und bulimischen AN häufiger als bei restriktiver AN. Impulsive Verhaltensweisen wie Stehlen, Promiskuität, übermäßiges Einkaufen und Selbstverletzung treten bei Patientinnen mit bulimischem Verhalten häufig auf. Ein möglicher Zusammenhang zwischen **Essstörungen und Schizophrenien** wurde bezüglich der AN diskutiert.

Es ist anzunehmen, dass Patienten in klinischen Stichproben eine höhere Komorbidität aufweisen als Betroffene, die keine Therapie in Anspruch nehmen. Bei affektiven Störungen ist die **Reihenfolge des Auftretens** uneinheitlich, bei einem Drittel der Patienten beginnt eine depressive Störung vor der Essstörung, bei einem Drittel nach der Essstörung und bei einem Drittel etwa zur gleichen Zeit. Substanzabhängigkeiten treten meist erst nach Beginn der Essstörung auf, während Angststörungen häufig bereits im Vorfeld beginnen. Nicht selten verlaufen die Störungen unabhängig voneinander. Die Reduktion einer depressiven Symptomatik führt nicht notwendigerweise zu einer Abnahme der bulimischen. Zwanghafte Persönlichkeitszüge bleiben häufig auch nach Remission einer anorektischen Symptomatik bestehen, obwohl mit einer Reduktion zwanghafter Züge nach Gewichtsrestitution gerechnet werden kann. Ein negativer Einfluss auf die Prognose der BN konnte bisher nur für die **Borderline-Persönlichkeitsstörung** verlässlich nachgewiesen werden.

Übergewichtige Patienten mit BED weisen eine höhere Rate an intrapsychischen und interpersonellen Schwierigkeiten auf als übergewichtige ohne BED und ähneln in vielen Bereichen der BN. Etwa 70% der BED-Patienten erfüllen die Kriterien zumindest einer zusätzlichen psychiatrischen Störung. Der bedeutendste Unterschied ergibt sich bei den affektiven Störungen und unter denen bei der depressiven, die bei BED etwa doppelt so häufig diagnostiziert werden als bei Menschen ohne BED.

46.5.5 Internistisch-somatische Komorbidität und ihre Behandlung

Es gibt eine Vielzahl von körperlichen Störungen und Verhaltensauffälligkeiten, die auf eine unerkannte Essstörung hinweisen:
- Wachstumsstörungen,
- große Schwankungen des Körpergewichts,
- Unfähigkeit zur Gewichtszunahme,
- rasche Erschöpfbarkeit,
- Obstipation oder Diarrhö,
- Neigung zu Knochenbrüchen,
- verspätete Menarche,
- Hypokaliämie,
- Hyperphosphatämie,
- metabolische Azidose oder Alkalose,
- hohe Amylaseserumkonzentration,
- veränderte Essgewohnheiten,
- Schwierigkeiten der Nahrungsaufnahme im sozialen Kontext,
- Abneigung gegen Messung des Gewichts,
- Drogenabusus,
- exzessive körperliche Betätigung,
- häufiges Durchführen von Diäten bereits in frühem Alter.

Deshalb erfordern Essstörungen immer eine **interdisziplinäre Diagnostik und Therapie.**

Ein hypogonadotroper Hypogonadismus mit primärer oder sekundärer Amenorrhö und eine Hyperkortisolämie sind neben der Mangelernährung als Hauptverursachung einer Knochendichteverminderung und Osteoporose bei AN zu nennen. In den meisten Fällen sind die körperlichen Folgesymptome mit Gewichtszunahme vollständig reversibel. Im Rahmen der Wiederherstellung des Gewichts mit Nahrungsaufnahme muss jedoch an ausreichende Elektrolytsubstitution gedacht werden (insbesondere die Hypophosphatämie bedarf der Therapie, um nicht zu kardiologischer Relevanz zu führen). Bei Übergewichtigen mit und ohne BED wurden keine Unterschiede bezüglich der gewichtsassoziierten körperlichen Folgeerkrankungen gefunden (wie z. B. Blutdruck, Blutzucker und Blutfette). Des Weiteren fand sich kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Essanfälle und der Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Typ-II-Diabetikern. Auch die Körperfettverteilung war nicht unterschiedlich.

Besonders gefährdet sind Patientinnen mit bulimischer AN, welche durch Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts im Sinne einer Hypokaliämie, hypochlorämischen Alkalose, Hypomagnesiämie auffallen, welche Muskelschwäche, Tetanie, epileptische Anfälle, kardiale Arrhythmien und irreversible Nephropathien nach sich ziehen können. Vonseiten der Hormone findet sich regelhaft ein erniedrigtes T_3 (im Sinne eines »Syndroms des niedrigen T_3«), des Weiteren ein Hyperkortisolismus und eine Erniedrigung von LH, FSH und Östradiol.

Abweichungen von einer normalen **Körperzusammensetzung** können zu erheblichen Gesundheitsrisiken führen. Die verringerte Körpermasse ist die wesentliche Determinante für den Grundumsatz, wohingegen die subkutanen Fettdepots die wesentlichen Energiereserven des Menschen darstellen. Aus den viszeralen Fettdepots kann sehr rasch Energie bereitgestellt werden. Andererseits begünstigen größere viszerale Fettdepots die Entstehung von Insulinresistenz und Fettstoffwechselstörungen. Die Knochendichte ist eine wesentliche Determinante für das Frakturrisiko. AN-Patienten haben im Vergleich zu Kontrollpersonen eine verminderte fettfreie Körpermasse, fünfmal kleinere subkutane Fettdepots, aber nur zweimal kleinere intraabdominelle, viszerale Fettdepots. Zusammen mit der Hypercholesterinämie kann somit von einem **erhöhten kardiovaskulären Risiko** trotz des geringeren Gesamtkörpergewichts ausgegangen werden.

Die medizinischen Probleme, die mit einer AN assoziiert sein können, spiegelt das Akronym *Empty Stomach Syndrome* wider (Übersicht).

Empty Stomach Syndrome

- E: Elektrolytstörung (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, Mg^{2+} verringert, Bicarbonat erhöht)
- M: Menstruation hört auf (Amenorrhö)
- P: Phosphat niedrig/Perikarderguss
- T: T_3 niedrig (Niedriges-T_3-Syndrom)
- Y: *Yawning* (Erschöpfbarkeit)

- S: *Sudden cardiac death* (plötzlicher Herztod)
- T: Thrombozytopenie
- O: Oedeme/Osteoporose
- M: Mesenterialarteriensyndrom
- A: Akute gastrale Dilatation
- C: Cardiomyopathie
- H: Hypotension/Hepatosteatose

- S: *Slow bowels* (Obstipation)/*slow heart* (Bradykardie)
- Y: *Yellow skin* (Hypercarotinämie)
- N: Nitrogen(Harnstoff)-Erhöhung
- D: Dysfunktion des Pankreas
- R: Renale Calculi
- O: Ovarien polyzystisch (Syndrom der polyzystischen Ovarien)
- M: Muskelschwäche/Muskelkrämpfe
- E: EEG-Veränderung/EKG-Veränderung/epileptische Anfälle

Die häufigste **Todesursache bei AN** sind ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod. Diese Ereignisse sind

Tab. 46.8. Elektrolytveränderungen bei gewichtsgegenregulierenden Maßnahmen. (Mod. nach Mehler 2003)

Maßnahme	Serumkonzentrationen				Urinkonzentrationen		
	Natrium	Kalium	Chlorid	Bicarbonat	Natrium	Kalium	Chlorid
Erbrechen	↑, ↓ oder ↔	↓	↓	↑	↓	↓	↓
Laxanzien	↑ oder ↔	↓	↑ oder ↓	↓ oder ↑	↓	↓	↓ oder ↔
Diuretika	↓ oder↔	↓	↓	↑	↑	↑	↑

↑ Erhöhung, ↓ Erniedrigung, ↔ normal

zwar insgesamt selten, langfristig aber für etwa ein Drittel der Todesfälle bei AN verantwortlich. Besondere Aufmerksamkeit ist bei sehr niedrigem Gewicht (BMI < 12) sowie bei künstlicher Ernährung erforderlich. Bei mangelernährten Personen kann die parenterale, aber auch die enterale Gabe von hochkalorischen Nährlösungen, insbesondere mit hohem Glucosegehalt, zu akuter Hypophosphatämie, Herzrhythmusstörungen und deliranten Syndromen führen, was man insgesamt als das »**Refeeding-Syndrom**« bezeichnet. Erbrechen, Laxanzienabusus und die hierdurch entstehende Hypokaliämie können ebenfalls zu gravierenden kardialen und renalen Komplikationen führen. Tab. 46.8 liefert eine Übersicht über die Elektrolytveränderungen in Serum und Urin bei den verschiedenen Methoden der Gewichtszunahme entgegensteuernder Maßnahmen.

Differenzialdiagnostisch hilft bei der Unterscheidung einer AN von einer anderen Erkrankung mit Gewichtsverlust in erster Linie die **Hypermotorik**, die man bei AN findet. Andere, z. B. internistische Störungen gehen eher mit Lethargie und körperlicher Schonung einher, während bei AN gesteigerte körperliche Aktivität zur weiteren Gewichtsreduktion betrieben wird. Außerdem wird bei AN das Untergewicht meistens bagatellisiert bzw. Stolz auf das Untergewicht gezeigt. Es besteht zumindest nach Angaben der Patientinnen kein Hungergefühl, während bei anderen Grunderkrankungen durchaus über Hunger geklagt wird.

46.5.6 Krankheitsverlauf unter Behandlung

Im Verlauf entwickeln etwa 30% der AN-Patienten eine BN. Übergänge von der BN zur AN sind eher selten. Die AN kann einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. Die Zehn-Jahres-Letalität liegt bei 5,6%. Das ist etwa das 12-Fache der Letalität in dieser Altersgruppe in der Allgemeinbevölkerung und liegt höher als die standardisierte Letalität bei Menschen mit anderen psychiatrischen Störungen. Mit zunehmender Katamnesedauer nimmt der Anteil der Heilungen zu. Nach den Untersuchungen von Gross (2002) konnte anhand eines **Multi-Level-Ansatzes** (klinische, biologische, psychologische und globale Parameter wurden verwendet) festgestellt werden, dass der Outcome der vormals schwer kranken Patientengruppe eher günstig war, was wahrscheinlich eine Konsequenz der intensiven und spezialisierten Psychotherapieprogramme ist. Dennoch fanden sich auch hier 16% der Patientinnen, die in einem schwer kranken Zustand verblieben, sodass effektive Behandlungsstrategien auch für diese Gruppe entwickelt werden sollten. Die hier erwähnte Studie konnte – wenn auch statistisch begrenzt – Hinweise dafür liefern, dass die Prognose besser wurde, je länger die Zeiten anhielten, in denen die Patientinnen Normgewicht hatten.

Als **prognostisch ungünstig für die AN** gelten
- ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn,
- eine lange Krankheitsdauer vor Behandlungsbeginn,
- extremer Gewichtsverlust,
- gleichzeitiges Bestehen bulimischer Symptome,
- prämorbides Übergewicht,
- stark gestörte Familienbeziehungen,
- fehlgeschlagene Vorbehandlungen und
- eine schlechte prämorbide soziale Anpassung.

Bei der BN geht der Entwicklung in den meisten Fällen eine Phase strikten Diäthaltens voraus. Bei einer kleinen Gruppe von Patientinnen beginnt die Störung gleich mit Essanfällen. Die Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Therapie liegt im Durchschnitt bei 7 Jahren. Zwei Gründe sind für diese Verzögerung maßgeblich:
1. Scham- und Schuldgefühle und
2. der Eindruck, dass es keine Hilfe gibt.

Etwa 50% der BN-Patienten sind nach mehr als 5 Jahren symptomfrei, etwa 20% erfüllen weiterhin die Kriterien einer BN. Bei 30% gibt es entweder Wechsel zwischen symptomfreien Intervallen und Rückfällen oder eine subklinische bulimische Symptomatik. Bisher ist wenig über den Langzeitverlauf bulimischer Essstörungen ohne Therapie bekannt. Etwa 80% der Betroffenen erhalten nie eine adäquate Therapie.

Als **prognostisch ungünstig für die BN** gelten
- eine stärker ausgeprägte Symptomatik,
- eine schwere prämorbide Persönlichkeitsstörung,
- eine familiäre Vorgeschichte von Depression und Alkoholabhängigkeit,

- sexueller Missbrauch,
- autodestruktive Tendenzen (auch Borderline-Persönlichkeitsstörung) und
- Therapieabbrüche bei einer großen Anzahl an Vorbehandlungen.

Im Gegensatz zu den anderen Essstörungen geht dem Beginn einer BED bei der Hälfte der Betroffenen kein Diäthalten voraus. Es besteht auch kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Hungergefühl und dem Auftreten von Essanfällen. Die Teilnahme an Gewichtsreduktionsprogrammen führt nicht zu einer Zunahme der Essanfälle. BED-Patienten unternehmen meist zahlreiche Diätversuche und zeigen häufige Gewichtsschwankungen.

Box

Als Faustregel kann gelten: Die AN ist mit 10–20% Mortalität im Verlauf von 10–20 Jahren assoziiert, und eine frühe Therapie bedeutet eine bessere Prognose. Die BN ist bei komorbiden psychiatrischen Störungen mit einer ungünstigeren Prognose vergesellschaftet.

Literatur

Alger S, Seagle H, Ravussin E (1995) Food intake and energy expenditure in obese female bingers and non-bingers. Int J Obes Relat Metab Disord 19: 11–16

Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R et al (2003) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. Arch Gen Psychiatry 60: 1109–1116

Bailer UF, Kaye WH (2003) A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2: 53–59

Barbarich N (2002) Is there a common mechanism of serotonin dysregulation in anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder? Eat Weight Disord 7: 221–231

Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM et al (2003) Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY_{3-36}. N Engl J Med 349: 941–948

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 348: 1625–1638

Fassino S, Piero A, Levi M, Gramaglia C, Amianto F, Leombruni P, Abbate Daga G (2004) Psychological treatment of eating disorders. A review of the literature. Panminerva Med 46: 189–198

Fichter MM (2004) Anorektische und bulimische Essstörungen. In: Berger M (Hrsg) Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie. Urban & Fischer, München, S 789–814

Fichter MM, Quadflieg N (1997) Six-year course of bulimia nervosa. Int J Eat Disord 22: 361–384

Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group (1992) Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. Arch Gen Psychiatry 49: 139–147

Foster GD, Wyatt HR, Hill JO et al (2003) A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med 348: 2082–2090

Garfinkel PE, Kennedy SH, Kaplan AS (1995) Views on classification and diagnosis of eating disorders. Can J Psychiatry 40: 445–456

Gross G (2002) Longitudinal study of patients with AN 6–10 years after treatment – impact of adequate restoration on outcome, Bd 1. Verlag Dr. Kovac, Hamburg

Hudson JI (2004) Topiramate in the long-term treatment of binge-eating disorder associated with obesity. J Clin Psychiatry 65: 1463–1469

Karlsson J, Hallgren P, Kral J, Lindroos AK, Sjostrom L, Sullivan M (1994) Predictors and effects of long-term dieting on mental well-being and weight loss in obese women. Appetite 23: 15–26

Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE et al (2001) Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. Biol Psychiatry 49: 644–652

Kotler LA, Boudreau GS, Devlin MJ (2003) Emerging psychotherapies for eating disorders. J Psychiatr Pract 9: 431–441

Lamberg L (2006) Rx for obesity: eat less, exercise more, and – maybe – get more sleep. JAMA 295: 2341–2344

Lang T, Hauser R, Schlumpf R, Klaghofer R, Buddeberg C (2000) Psychological comorbidity and quality of life of patients with morbid obesity and requesting gastric banding. Schweiz Med Wochenschr 130: 739–748

Lucas AR, Beard CM, O´Fallon WM, Kurland LT (1991) 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn.: a population-based study. Am J Psychiatry 148: 917–922

Marrazzi MA, Bacon JP, Kinzie J, Luby ED (1995) Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Int Clin Psychopharmacol 10: 163–172

Mehler PS (2003) Clinical practice. Bulimia nervosa. N Engl J Med 349: 875–881

NCEP Adult Treatment Panel III (2002) NIH Publication No. 02-5215. National Institutes of Health, Bethesda, MD

Pope HG Jr, Coleman BS, Jonas JM (1998) Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: a multicenter placebo-controlled, double-blind trial. Am J Psychiatry 155: 1756–1762

Powers PS, Santana CA, Bannon YS (2002) Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: an open label trial. Int J Eat Disord 32: 146–154

Poyurovsky M, Isaacs I, Fuchs C, Schneidman M, Faragian S, Wizman R, Weizman A (2003) Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 160: 297–302

Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB (2002) Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. Lancet 359: 2086–2087

Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, Koke SC, Lee JS (2002) A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. Am J Psychiatry 159: 96–102

Ruggiero GM, Laini V, Mauri MC et al (2001) A single blind comparison of amisulpride, fluoxetine and clomipramine in the treatment of restricting anorectics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 25: 1049–1059

Seidell JC, Flegal KM (1997) Assessing obesity: classification and epidemiology. Br Med Bull 53: 238–252

Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC (2003) Depression and obesity. Biol Psychiatry 54: 330–337

Walsh BT, Kaplan AS, Attia E et al (2006) Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa. JAMA 295: 2605–2612

Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I (2002) Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. Psychosom Med 64: 274–277

Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 97: 1837–1847

47 Schlafstörungen

Thomas Pollmächer und Thomas-Christian Wetter

47.1 Überblick

Schlafen und Wachen sind Verhaltenszustände, die sowohl bezüglich ihrer Regulation als auch hinsichtlich ihrer Funktion sehr eng miteinander verzahnt sind. Obwohl die Funktionen des Schlafs nach wie vor nicht vollständig bekannt sind, besteht keinerlei Zweifel daran, dass qualitativ und quantitativ ausreichender Schlaf eine Conditio sine qua non für eine adäquate Funktion des Zentralnervensystems im Wachzustand darstellt. Umgekehrt hängen Quantität und Qualität des nächtlichen Schlafes einerseits von der Dauer des vorausgehenden Wachseins ab, andererseits aber auch von der Aktivität im Wachen. Umfang und Ausmaß der motorischen und mentalen Aktivität im Wachen, von Stressoren und Ruhe-Episoden haben nicht nur wesentlichen Einfluss auf den Einschlafprozess, sondern auch auf die Schlafarchitektur.

Die Interaktion von Schlafen und Wachen steht zudem noch in enger Wechselwirkung zu zirkadianen Rhythmen der Vigilanz beziehungsweise der Einschlafwahrscheinlichkeit. Diese komplexen Interaktionen machen es leicht verständlich, dass Störungen des Schlaf-Wach-Verhaltens viele verschiedene Ursachen haben können und entsprechend auch eine sehr differenzierte pharmakologische und nichtpharmakologische Therapie erfordern. Voraussetzung hierfür ist eine präzise Diagnostik, deren Ausgangspunkt immer die Beschwerden des Patienten sind.

Allerdings sind **Beschwerden** von Patienten mit Schlaf-Wach-Störungen relativ **unspezifisch** und bezüglich der Diagnose nicht selten sogar irreführend, abgesehen von einigen wenigen Erkrankungen, die mit sehr charakteristischen Symptomen einhergehen (z. B. die Narkolepsie und das Restless-legs-Syndrom). Die Unschärfe des subjektiven Beschwerdebildes liegt zum einen in der Tatsache begründet, dass der Mensch den Schlaf und seine Qualität nicht direkt wahrnehmen kann, sondern nur sein Befinden im Wachen. Deshalb wird ein Patient mit einer Durchschlafstörung dann primär berichten, er wache nachts vermehrt auf, wenn ihn v. a. nächtliche Wachepisoden subjektiv stören und seine Tagesbefindlichkeit nicht oder aus seiner Sicht nur sekundär beeinträchtigt ist. Ein anderer Patient, dessen Nachtschlaf in vergleichbarer Weise gestört und fragmentiert sein kann, wird dann vornehmlich berichten, er sei tagsüber vermehrt müde, gereizt oder unkonzentriert, wenn er nächtliche Wachphasen nicht, kaum, oder zumindest nicht als stark störend empfindet. Im Extremfall, wie z. B. beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), wird typischerweise eine starke Fragmentierung des Nachtschlafs überhaupt nicht bemerkt, weil es zwar zu sehr häufigen Weckreaktionen und Aufwachereignissen kommt, diese aber aufgrund ihrer kurzen Dauer nicht wahrgenommen werden. Wenn zudem ein solcher Patient seine Beschwerden tagsüber als Mattigkeit, Gereiztheit und Unkonzentriertheit und weniger als Müdigkeit schildert, dann besteht die Gefahr, dass eine primäre schwere Schlafstörung gänzlich übersehen wird.

Obwohl also subjektiv gestörter Nachtschlaf und erhöhte Tagesmüdigkeit diagnostisch wenig spezifische Beschwerden darstellen, werden Störungen des Schlaf-Wach-Verhaltens entsprechend der typischerweise subjektiv führenden Symptomatik in **Insomnien** (Schlaflosigkeit) und **Hypersomnien** (erhöhte Schläfrigkeit) eingeteilt. Aus Gründen der Kontinuität und Praktikabilität wird diese Einteilung auch bei der folgenden Darstellung der Therapie beibehalten. Neben Hypersomnien und Insomnien werden solche Beschwerdebilder zur separaten Gruppe der **Parasomnien** zusammengefasst, bei denen bestimmte Beschwerden oder Phänome spezifisch schlafassoziiert auftreten (z. B. das Schlafwandeln oder die REM-Schlaf-Verhaltensstörung).

Abgesehen von eindeutig situativ bedingten Ein- und Durchschlafstörungen, die ohne aufwändige Diagnostik für wenige Wochen mit einem Hypnotikum behandelt werden können, ist eine differenzielle Diagnostik unabdingbare Voraussetzung für eine adäquate Pharmakotherapie. Hierzu gehört in vielen Fällen die polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor, darüber hinaus sind aber auch oft spezifische Untersuchungen im internistischen, neurologischen und psychiatrischen Fachgebiet erforderlich.

Pharmaka zur Behandlung von Schlaf-Wach-Störungen lassen sich prinzipiell einteilen in solche, die unspezifisch hypnotisch oder stimulierend wirken, und solche, die bei bestimmten Schlaf-Wach-Störungen spezifische Behandlungseffekte erzielen (■ Tab. 47.1).

Unspezifisch hypnotisch wirkt eine Vielzahl von Pharmaka aus ganz unterschiedlichen Substanzklassen. Hierzu gehören Benzodiazepine und andere Liganden des Benzodiazepin-GABA-Rezeptorkomplexes, eine große Zahl sedierender Antidepressiva und Antipsychotika, Antihistaminika und Chloralhydrat.

Vigilanzsteigernd bzw. stimulierend wirken Amphetamin oder amphetaminähnliche Substanzen, von denen in Deutschland nur wenige verfügbar sind, und Modafinil, das erst vor wenigen Jahren zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen wurde und dessen genauer Wirkmechanismus bisher nicht bekannt ist. Antriebssteigernde Antidepressiva wie selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (NRI) oder irreversible Monoaminoxidasehemmer (MAOI) eignen sich zur Behandlung erhöhter Tagesmüdigkeit nicht, da ihr Potenzial zur Vigilanzsteigerung sehr gering ist.

Spezifische Pharmaka zur Behandlung bestimmter Symptome von Schlaf-Wach-Störungen finden Verwendung beim Restless-legs-Syndrom (L-Dopa, Dopaminagonisten, Opiate), bei der Narkolepsie (REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva und Natriumoxybat) und bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Clonazepam).

Tab. 47.1. Pharmaka zur Behandlung von Schlaf-Wach-Störungen

Pharmakon bzw. Pharmakagruppe	Spezifisches Zielsymptom
Pharmaka mit unspezifischer Wirkung	
Sedierend (hypnotisch):	
Benzodiazepinhypnotika (z. B. Diazepam)	
Non-Benzodiazepinhypnotika (z. B. Zolpidem)	
Sedierende Antidepressiva (z. B. Trimipramin)	
Sedierende Neuroleptika (z. B. Melperon)	
Sedierende Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin)	
Chloralhydrat	
Stimulierend:	
Amphetamin und verwandte Substanzen	
Modafinil	
Pharmaka mit spezifischer Wirkung auf bestimmte Störungen des Schlaf-Wach-Verhaltens	
L-Dopa, Dopaminagonisten	Missempfindungen und Schlafstörungen bei Restless-legs-Syndrom
Opiate	Missempfindungen und Schlafstörungen bei Restless-legs-Syndrom
Clonazepam	Bewegungsstörung bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung
REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva	Kataplexie bei Narkolepsie
Natriumoxybat	Kataplexie und Tagesmüdigkeit bei Narkolepsie

47.2 Pharmakotherapie: allgemeine Therapieprinzipien

47.2.1 Insomnien

Die vorherrschenden Beschwerden im Rahmen einer Insomnie bestehen in **Einschlaf- und Durchschlafstörungen** oder einer **schlechten Schlafqualität**. Die Diagnose einer nichtorganischen Insomnie kann nach ICD-10 dann gestellt werden, wenn diese Beschwerden über die Dauer von mindestens einem Monat wöchentlich mindestens dreimal auftreten. Häufig leiden die Patienten auch unter einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit mit Konzentrationsstörungen und vermehrter Erschöpfbarkeit während des Tages.

Die **Prävalenz** der Insomnie liegt in den Industriestaaten zwischen 20% und 30%, bei etwa einem Drittel ist eine medizinische Behandlung notwendig (Chevalier et al. 1999). Die häufigste **Ursache** von chronischen Ein- und Durchschlafstörungen, die in spezialisierten Schlafzentren behandelt werden, sind psychiatrische Erkrankungen (ca. 30–35%), gefolgt von psychophysiologischen Schlafstörungen (15–25%), oder sie bestehen im Rahmen anderer spezifischer Schlafstörungen (15–25%). In etwa 5–10% sind andere organische Erkrankungen Ursache chronischer Schlafstörungen (Hajak u. Rüther 2006). Entscheidend ist die genaue Diagnostik, die dementsprechend unterschiedliche Therapieinterventionen zur Folge hat.

Symptomatik und Therapie wichtiger Formen der Insomnie

Psychophysiologische Insomnie

Im Vordergrund steht ein erhöhter Erregungszustand (**Hyperarousal**) – gekennzeichnet durch emotionale Erregung, kognitive Überaktivität und körperliche Anspannung, verbunden mit vegetativer Übererregung –, der das Einschlafen verhindert bzw. zu nächtlichem Erwachen führt. Es entsteht ein Circulus vitiosus aus gestörtem Schlaf, verminderter Leistungsfähigkeit tagsüber, Angst und Anspannung, die zur Chronifizierung führen (Hauri u. Fisher 1986). Die Therapie besteht daher zunächst in **nichtpharmakologischen Verfahren** wie verhaltenstherapeutischen Methoden (u. a. Schlafhygiene, Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion) und Entspannungstherapien. Die regelmäßige Behandlung mit Psychopharmaka sollte, wenn möglich, vermieden werden. Die kurzfristige Behandlung mit **Benzodiazepinrezeptoragonisten** kann aber hilfreich sein, den Circulus vitiosus zu durchbrechen.

Insomnie bei psychiatrischen Erkrankungen

Insomnie bei Depressionen

Nahezu alle Patienten mit einer schweren Depression leiden unter einer Beeinträchtigung der Schlafqualität. Im Vordergrund stehen Ein- und Durchschlafstörungen, ein typisches Symptom ist frühes morgendliches Erwachen, ohne wieder einschlafen zu können. Therapeutisch steht die Behandlung mit antidepressiv wirkenden Substanzen

in Kombination mit psychotherapeutischen Interventionen im Vordergrund (Riemann et al. 2001). Eine weitere therapeutische Option ist die **Schlafentzugsbehandlung**, die zu einer – wenn auch kurzfristigen – Stimmungsverbesserung führen kann. Eine Stabilisierung dieses Effekts lässt sich durch Kombination mit Antidepressiva oder einer sukzessiven Verlagerung der Schlafzeit erreichen.

Insomnie bei Angststörungen

Patienten mit Panikstörung können auch aus dem Schlaf heraus starke Angstgefühle, verbunden mit Herzrasen, Atemnot und Unruhe, erleben. Bei der posttraumatischen Belastungsstörung stehen Ein- und Durchschlafstörungen sowie Angstträume, in denen das Trauma oder andere beängstigende Inhalte vorkommen, im Vordergrund. Die pharmakologische Behandlung besteht in einer Kombination von **sedierenden Antidepressiva und Psychotherapie**. Falls Benzodiazepinrezeptoragonisten eingesetzt werden, sollten solche mit einer anxiolytischen Komponente ausgewählt werden (Papadimitriou u. Linkowski 2005).

Insomnie bei Schizophrenie

Insbesondere in der Prodromalphase einer schizophrenen Episode oder im Rahmen einer Exazerbation psychotischer Symptomatik werden häufig Ein- und Durchschlafstörungen von Patienten angegeben. Studien haben eine signifikante Korrelation zwischen Einschlafstörungen und produktiver psychotischer Symptomatik beschrieben. Antipsychotika, insbesondere die konventionellen sowie einige der atypischen, haben häufig auch einen sedierenden Effekt (Monti u. Monti 2004).

Insomnie bei Demenz

Im Rahmen eines fortgeschrittenen demenziellen Prozesses treten häufig ausgeprägte Schlafstörungen auf. Insomnie in Kombination mit Ängstlichkeit und Verwirrtheit wird auch als **Sun-downing-Syndrom** bezeichnet. Häufig werden **Benzodiazepinrezeptoragonisten** zur Behandlung eingesetzt, sie können aber ihrerseits im Sinne einer paradoxen Reaktion Schlafstörungen, Ängstlichkeit und Verwirrtheit weiter verstärken. Darüber hinaus ist die erhöhte Sturzgefahr durch diese Substanzen zu bedenken. Obwohl eine Wirksamkeit bisher nicht belegt ist, werden sedierende **niederpotente Antipsychotika** (z. B. Melperon und Pipamperon) alternativ verwendet. Cholinesterasehemmer scheinen günstige Effekte auf die Schlafqualität zu besitzen, können aber auch Alpträume verursachen.

Insomnie im Rahmen von akuten Belastungsreaktionen und Anpassungsstörungen

Aufgrund eines erhöhten Erregungszustands infolge einer intensiven emotionalen Reaktion können Ein- und Durchschlafstörungen auftreten. Die Symptome sind nur vorübergehend bzw. sistieren, wenn der auslösende Faktor nicht mehr vorhanden ist. Eine kurzfristige medikamentöse Behandlung sollte nur dann erfolgen, wenn die Schlafqualität bzw. Tagesbefindlichkeit erheblich beeinträchtigt ist.

Insomnie bei Schichtarbeit

Personen, die in Nachtschichten arbeiten, klagen häufig über Schlafstörungen, da sie zu einer Zeit schlafen möchten, die der physiologischen zirkadianen Rhythmik entgegensteht. Insbesondere bei unregelmäßigen Schichtdiensten wird der Aufbau eines stabilen Schlaf-Wach-Rhythmus verhindert, sodass neben einer Insomnie auch Tagesschläfrigkeit und chronische Müdigkeit resultieren. Abgesehen von Maßnahmen zur Verbesserung der Situation (Schichtwechsel im Uhrzeigersinn, längere Schichtstabilität, helles Licht am Arbeitsplatz etc.) hat eine medikamentöse Behandlung mit **Modafinil** (z. B. 200 mg vor Schichtbeginn) günstige Wirkungen auf die Wachheit, ohne die nachfolgende Schlafphase zu beeinträchtigen (Czeisler et al. 2005). Die kausale Therapie besteht jedoch darin, den Patienten wieder in einen stabilen Tagesdienst einzugliedern (Hajak u. Rüther 2006).

Insomnie bei körperlichen Erkrankungen

Entscheidend bei Schlafstörungen infolge körperlicher Erkrankungen ist eine umfangreiche anamnestische und diagnostische Abklärung, die auch die Untersuchung in einem Schlaflabor einschließen kann. Eine Vielzahl von körperlichen Erkrankungen können als Symptom Ein- schlaf- und Durchschlafschwierigkeiten, nichterholsamen Schlaf und eine beeinträchtigte Tagesbefindlichkeit zur Folge haben, beispielsweise neurodegenerative Erkrankungen, Störungen der Atmung, endokrine und metabolische Störungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionserkrankungen, Nierenerkrankungen, extrapyramidalmotorische Störungen und jede Art von Schmerzzuständen. Die Therapie dieser Form der Insomnie sollte, wenn möglich, kausal sein. Darüber hinaus können verschiedene zentral wirkende Substanzen Schlafstörungen verursachen (▪ Übersicht: Substanzen mit potenziell schlafstörender Wirkung).

Präparate zur Behandlung von Schlafstörungen

Wichtige Kriterien zur Auswahl eines Präparats sind der Phänotyp, Dauer und Schweregrad der Schlafstörung, Tagesbeeinträchtigungen bzw. Leistungsfähigkeit am Tage, Alter des Patienten, Sucht- und Medikamentenanamnese, Vor- und Begleiterkrankungen und unerwünschte Wirkungen, Suizidalität, Langzeit-Compliance und Vorbehandlung des Patienten (Hajak u. Rüther 2006). Ausgewählte Präparate sind in ▪ Tab. 47.2 zusammengestellt.

Substanzen mit potenziell schlafstörender Wirkung

- Aktivierende Antidepressiva (z. B. MAO-Hemmer, SSRI, SNRI, NRI)
- Amphetamine (z. B. Methylphenidat)
- Antiasthmatika (z. B. Theophyllin, Clenbuterol)
- Antibiotika (z. B. Gyrasehemmer, Makrolide)
- Anticholinergika
- Antihypertensiva (z. B. β-Blocker, Calcium-antagonisten, ACE-Hemmer, Clonidin, Urapidil)
- Antiparkinsonsubstanzen (z. B. L-Dopa, Bromocriptin)
- Appetitzügler (z. B. Rimanobant, Silbutramin)
- Chemotherapeutika
- Hormonpräparate zur Kontrazeption
- Hypnotika mit kurzer Wirkdauer (Rebound-Phänomen)
- Interferone
- Ketamin
- Koffein
- Kokain
- Kortikosteroide
- Migränetherapeutika (z. B. Methysergid)
- Nootropika mit aktivierender Wirkung (z. B. Piracetam)
- Sympathomimetika (z. B. Ephedrin)
- Thyroxin

Tab. 47.2. Ausgewählte Substanzen in der Insomniebehandlung

Substanz	Substanzklasse	Dosierung	Eliminationshalbwertszeit
Flunitrazepam	Benzodiazepinrezeptoragonist	0,5–2 mg	10–30 h[a]
Flurazepam	Benzodiazepinrezeptoragonist	15–30 mg	48–120 h[b]
Lormetazepam	Benzodiazepinrezeptoragonist	0,5–2 mg	8–15 h
Brotizolam	Benzodiazepinrezeptoragonist	0,125–0,25 mg	4–7 h
Nitrazepam	Benzodiazepinrezeptoragonist	2,5–10 mg	15–30 h
Temazepam	Benzodiazepinrezeptoragonist	15–30 mg	8–20 h
Triazolam	Benzodiazepinrezeptoragonist	0,125–0,25mg	2,4 h
Zolpidem	Benzodiazepinrezeptoragonist	5–10 mg	1–3,5 h
Zopiclon	Benzodiazepinrezeptoragonist	7,5 mg	5 h
Zaleplon	Benzodiazepinrezeptoragonist	5–10 mg	1 h
Eszopiclon	Benzodiazepinrezeptoragonist	1–3 mg	6 h
Trazodon	Antidepressivum	50–150 mg	3–6 h
Amitriptylin	Antidepressivum	25–50 mg	12–24 h
Doxepin	Antidepressivum	25–100 mg	10–30 h
Trimipramin	Antidepressivum	10–100 mg	25 h
Mirtazapin	Antidepressivum	7,5–30 mg	20–40 h
Olanzapin	Atypisches Antipsychotikum	2,5–5 mg	21–54 h
Quetiapin	Atypisches Antipsychotikum	25–100 mg	6–7 h
Diphenhydramin	Antihistaminikum	50–100 mg	6–8 h
Doxylamin	Antihistaminikum	6,25–25 mg	6–12 h
Melatonin	Hormon	1–10 mg	30–60 min

[a] Bezieht sich auf die Eliminationshalbwertszeit des aktiven Metaboliten Desmethylflunitrazepam
[b] Bezieht sich auf die Eliminationshalbwertszeit des aktiven Metaboliten Desalkylflurazepam

Benzodiazepinrezeptoragonisten vom Typ der Benzodiazepine

Ein wesentliches Auswahlkriterium ist die **Wirkdauer:** Bei Einschlafstörungen sind kurz wirksame **Benzodiazepine** indiziert, bei Durchschlafstörungen kommen Substanzen mit einer entsprechend längeren Wirkdauer zur Anwendung, wobei Eliminationshalbwertzeit und Wirkdauer u. a. aufgrund von wirksamen Metaboliten nicht gleichzusetzen sind. Dies trifft beispielsweise für **Flunitrazepam** und **Flurazepam** zu, deren lang wirksame aktive Metabolite v. a. bei älteren Patienten zu erheblichen unerwünschten Wirkungen führen können. Der Vorteil von Benzodiazepinen ist ihre rasche und sichere Wirksamkeit bei geringer Toxizität. Nachteilig sind Rebound-Phänomene beim Absetzen, ein erhöhtes Toleranz- und Abhängigkeitsrisiko sowie eine dämpfende Wirkung auf die nächtliche Atmung. Insbesondere bei älteren Patienten können anterograde Amnesien, nächtliche Verwirrtheitszustände und Stürze vorkommen. Benzodiazepine führen zwar zu einer Verkürzung der Einschlafzeit und einer Verminderung der nächtlichen Wachphasen, unterdrücken aber auch den REM- und den Tiefschlaf und verän-

dern somit die physiologische Schlafstruktur (Borbély et al. 1985)

Benzodiazepinrezeptoragonisten vom Typ der Cyclopyrrolone (Zopiclon), Imidazopyridine (Zolpidem) und Pyrazolopyrimidine (Zaleplon)

Im Vergleich zu den Benzodiazepinen weisen Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon keine grundsätzlichen pharmakodynamischen Unterschiede auf, da diese Substanzen einen ähnlichen Wirkmechanismus am $GABA_A$-Rezeptorkomplex aufweisen; die Schlafstruktur scheint jedoch weniger stark beeinflusst zu werden als durch Benzodiazepine. Vorteile sind eine kurze Wirkdauer und eine dadurch wenig beeinträchtigte Tagesbefindlichkeit sowie eine geringe Rebound-Problematik. Auch bei diesen Substanzen besteht ein Abhängigkeitsrisiko, wenn auch geringer als bei den Benzodiazepinen (Hajak et al. 2003; Sateia u. Nowell 2004).

47

Generelle **Richtlinien für die Verordnung** von Benzodiazepinrezeptoragonisten sind eine niedrige Dosierung, eine möglichst kurze Verordnungsdauer und vorsichtiges Absetzen. Bei mangelndem Erfolg sollten diese Substanzen nicht länger als drei Wochen, bei Wirksamkeit nicht länger als drei Monate verordnet werden. Kontraindikation ist u. a. eine Suchterkrankung.

Spezielle Anwendungskonzepte sind:
- die quotengeregelte Bedarfstherapie (maximal 10 Tagesdosen über 3 Wochen),
- die Wochenintervalltherapie (Hypnotika über 2–4 Wochen gefolgt von einem 2–4 Wochen dauernden hypnotikafreien Intervall),
- die Tagesintervalltherapie (Hypnotikaeinnahme an 5 von 7 Nächten der Woche),
- die kontrollierte Bedarfsintervalltherapie (prospektive Festlegung von maximal 3–4 Einnahmetagen pro Woche) und
- die niedrig dosierte Kombinationstherapie (Intervalleinnahme eines Benzodiazepinrezeptoragonisten kombiniert mit anderen sedierenden Substanzen).

Eine ausführliche Darstellung dieser Therapiekonzepte findet sich bei Hajak und Rüther (2006).

Antidepressiva

Antidepressiva mit sedierenden Eigenschaften können, auch unabhängig vom Vorliegen einer depressiven Störung, eine Alternative in der Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen sein. Die wichtigsten Substanzgruppen sind **trizyklische Antidepressiva** (Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Doxepin, Trimipramin), **Trazodon** und **Mirtazapin**. Bereits relativ niedrige Dosierungen führen zu einer Verkürzung der Einschlaflatenz und einer Verbesserung der Schlafkontinuität, wobei kontrollierte Studien zur Insomniebehandlung bisher nur für Doxepin, Trimipramin und Mirtazapin bei Patienten mit einer schweren Depression und Insomnie vorliegen. Insgesamt betrachtet ist das Evidenzniveau für die Behandlung der primären Insomnie mit sedierenden Antidepressiva relativ niedrig.

Nahezu alle Antidepressiva haben einen Effekt auf **Schlafkontinuität und Schlafarchitektur**, typischerweise führen sie zu einer Verlängerung der REM-Schlaf-Latenz und zu einer Reduktion des REM-Schlafs. Dies gilt insbesondere für trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, SSRI und SNRI sowie MAO-Hemmer mit Ausnahme von Trimipramin. Die Effekte von Antidepressiva auf die Schlafstruktur sind in Tab. 47.3 zusammengefasst.

Die Vorteile von Antidepressiva sind ein fehlendes Abhängigkeitsrisiko, geringe Absetzprobleme und eine antidepressive Wirksamkeit. Von Nachteil sind bei den trizyklischen Antidepressiva u. a. anticholinerge unerwünschte Wirkungen und kardiovaskuläre Störungen, Blutbildveränderungen, endokrine und metabolische Störungen, Gewichtszunahme sowie ihre relativ hohe Toxizität.

Antipsychotika

Systematische Studien zur Wirksamkeit von Antipsychotika in der Insomniebehandlung fehlen. Dennoch können

Tab. 47.3. Effekte von Antidepressiva auf die Schlafstruktur. (Mod. nach Obermeyer u. Benca 1996)

Antidepressivum	Schlafparameter			
	REM-Latenz	REM-Schlaf	Schlafkontinuität	Tiefschlaf
Amitriptylin	↑↑↑	↓↓	↑↑↑	↔
Clomipramin	↑↑↑	↓↓↓	↑↑↑	↔
Desipramin	↑↑↑	↓↓	↑↑↑	↔
Maprotilin	↑↑↑	↓↓	↔	↔
Mianserin	↑	↓	↑↑↑	↔
Mirtazapin	↑	↔	↑↑↑	↔
SSRI	↑↑↑	↓	↓	↔
Trazodon	↑	↓	↑↑↑	↑
Trimipramin	↑	↔	↑↑↑	↔

↑↑↑ deutliche Zunahme, ↑ geringe Zunahme, ↓↓↓ deutliche Abnahme, ↓↓ mäßige Abnahme, ↓ geringe Abnahme, ↔ kein Effekt

sedierende Antipsychotika insbesondere bei älteren nichtpsychotischen Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung eine Alternative darstellen. Hierzu zählen die konventionellen niederpotenten Substanzen **Melperon, Pipamperon, Chlorprothixen, Promazin, Levomepromazin und Prothipendyl**. Benperidol, Haloperidol und Flupentixol besitzen einen starken antipsychotischen Effekt, verkürzen aber auch die Einschlaflatenz (Wetter et al. 1996; Monti u. Monti 2004). Von Nachteil sind mögliche extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen mit Entwicklung von Spätdyskinesien, die auch in niedriger Dosierung auftreten können, sowie anticholinerge, orthostatische, hämatologische und endokrine unerwünschte Wirkungen. Von den atypischen Antipsychotika, die ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen, eignen sich **Olanzapin** und **Quetiapin** (eventuell auch Clozapin) in niedriger Dosierung zur Behandlung von Schlafstörungen.

Antihistaminika

Diphenhydramin und **Doxylamin** besitzen eine geringe hypnotische Potenz, werden aber, aufgrund der freien Verkäuflichkeit, sehr häufig in der Selbstbehandlung verwendet. Der Vorteil dieser Substanzen liegt in einer verhältnismäßig geringen Toxizität. Dennoch können insbesondere anticholinerge Nebenwirkungen auftreten, die bei älteren multimorbiden Patienten das Risiko für die Entwicklung einer deliranten Symptomatik beinhalten.

Phytopharmaka

Baldrian und Baldriankombinationspräparate sowie Hopfen und Melisse besitzen hauptsächlich sedierende, weniger hypnotische Eigenschaften und eignen sich daher lediglich zur Behandlung von gering ausgeprägten Schlafstörungen.

Andere Substanzen

Clomethiazol besitzt eine ausgeprägte sedativ-hypnotische Wirkung mit erheblichem Abhängigkeitspotenzial sowie Gefahr der Atemdepression. Es wird überwiegend in der Behandlung von deliranten Syndromen unter stationären Bedingungen eingesetzt. Eine Verwendung in der ambulanten Behandlung ist aufgrund der genannten Risiken nicht zu empfehlen.

Chloralhydrat, ein Alkoholderivat, wirkt leicht sedierend und beeinflusst das Schlafprofil nur wenig. Von Nachteil ist eine geringe therapeutische Breite, sodass eine Intoxikation letal sein kann. Darüber hinaus tritt relativ schnell ein Wirkungsverlust ein, und es besteht ein Abhängigkeitsrisiko.

L-Tryptophan (ein Serotonin-Präkursor) eignet sich für leichte, chronisch vorhandene Schlafstörungen, wenn andere Präparate aufgrund von unerwünschten Wirkungen kontraindiziert sind.

Die Indikation für **Melatonin** besteht primär in der Behandlung von Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen bei blinden Personen, bei einer Jetlag-Symptomatik nach Zeitzonenverschiebung oder beim Syndrom der verzögerten Schlafphase. Weniger gut belegt ist eine schlafinduzierende Wirkung bei chronischer Insomnie.

Neue Entwicklungen

Ramelteon ist ein selektiver MT_1- und MT_2-Melatoninrezeptoragonist und seit 2005 von der FDA in den USA zur Behandlung von Einschlafstörungen zugelassen. Die Substanz führt zu einer Verbesserung der subjektiven und polysomnographisch gemessenen Schlafqualität. Absetzphänomene wurden bislang nicht beschrieben (Borja et al. 2006).

Eszopiclon ist ein Benzodiazepinrezeptoragonist vom Typ der Cyclopyrrolone, dessen Wirksamkeit in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte. Das (S)-Enantiomer soll eine deutlich höhere Affinität zur Benzodiazepinbindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors besitzen als Zopiclon. Ob mit diesem Präparat ein tatsächlicher Fortschritt in der Insomniebehandlung erreicht werden kann, bleibt abzuwarten. Möglicherweise ist das Risiko einer Toleranzentwicklung bei dieser Substanz geringer. Eszopiclon wurde 2004 von der FDA für die Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen zugelassen (Kamel u. Gammack 2006).

Indiplon ist ein neuer Benzodiazepinrezeptoragonist vom Typ der Pyrazolopyrimidine, dessen Markteinführung in den USA für die Behandlung von Insomnien geplant ist (Walsh et al 2004).

47.2.2 Parasomnien

Parasomnien sind episodische Unterbrechungen des Schlafprozesses durch ungewöhnliche körperliche Phänomene oder Verhaltensweisen und nicht primäre Störungen des Schlaf-Wach-Zustands. Im Vordergrund der Beschwerden stehen daher nicht Schlafstörungen oder Schläfrigkeit am Tage, sondern die aus dem Schlaf heraus auftretenden Störungen. Parasomnien werden nach der neuesten Klassifikation von Schlafstörungen (*International Classification of Sleep Disorders*, ICSD-2, *American Academy of Sleep Medicine* 2005) in drei Hauptgruppen unterteilt (▪ Übersicht: Klassifikation der Parasomnien nach ICSD-2). Schlafbezogene Bewegungsstörungen umfassen eine wichtige Untergruppe der Parasomnien, werden aber aufgrund ihrer Phänomenologie nach ICSD-2 in einer eigenen Klassifikation geführt (▪ Übersicht: Klassifikation der schlafbezogenen Bewegungsstörungen nach ICSD-2).

> **Klassifikation der Parasomnien nach ICSD-2**
>
> 1. Aufwachstörungen (Arousal-Störungen)
>   - Schlaftrunkenheit
>   - Schlafwandeln (Somnambulismus)
>   - Pavor nocturnus
> 2. REM-Schlaf-assoziierte Parasomnien
>   - Verhaltensstörung im REM-Schlaf
>   - Isolierte Schlaflähmung
>   - Alpträume
> 3. Andere Parasomnien

> **Klassifikation der schlafbezogenen Bewegungsstörungen nach ICSD-2**
>
> 1. Restless-legs-Syndrom
> 2. Syndrom der periodischen Bewegungen der Gliedmaßen
> 3. Schlafbezogene Beinkrämpfe
> 4. Schlafbezogener Bruxismus
> 5. Schlafbezogene rhythmische Bewegungsstörung
> 6. Schlafbezogene Bewegungsstörungen aufgrund von Substanzen oder anderen organischen Ursachen

Symptomatik und Therapie wichtiger Formen der Parasomnien

Aufwachstörungen (Arousalstörungen)

Aufwachstörungen sind Ausdruck eines partiellen Erwachens aus dem Schlaf bzw. Störungen normaler Aufwachmechanismen. Auf dieser Grundlage können Verhaltensmuster in Gang gesetzt werden, die aus dem Tiefschlaf heraus zu einfachen (z. B. Aufrichten im Bett) oder komplexen motorischen Aktivitäten (z. B. Gehen) während des Schlafes führen.

Schlafwandeln

Schlafwandeln tritt mit der höchsten Prävalenz (etwa 15–20%) zwischen dem 4. und 8. Lebensjahr auf. Im Erwachsenenalter ist es deutlich seltener (etwa 1–2%). Ursächlich wird eine noch nicht abgeschlossene ZNS-Reifung angenommen, in der Regel verlieren sich die Episoden mit dem Eintritt in die Pubertät. Auslösend können Fieber, Schlafentzug und emotionale Belastungsfaktoren sein. Im Erwachsenenalter können insbesondere auch Psychopharmaka (z. B. Lithium in Kombination mit Antipsychotika) begünstigende Faktoren darstellen. Meist ist keine pharmakologische Therapie erforderlich. Im Vordergrund stehen Maßnahmen zur Sicherheit des Patienten (z. B. Fenster und Türen sichern), die Vermeidung von möglichen Auslösern wie unregelmäßige Schlafzeiten und Schlafentzug sowie die Überprüfung der Medikation (Pressman 2007).

Pavor nocturnus

Hierbei handelt es sich um plötzliches Erwachen, begleitet von einem lauten Schrei sowie vegetativen Zeichen und Verhaltensmustern einer intensiven Furcht (Mydriasis, Tachykardie, Tachypnoe, Schwitzen). Der Pavor nocturnus tritt ähnlich wie das Schlafwandeln häufiger im Kindesalter auf und manifestiert sich im ersten Nachtdrittel aus dem tiefen Non-REM-Schlaf. Die Patienten sind beim Aufwachen verwirrt, und es besteht eine völlige oder teilweise Amnesie für die Ereignisse.

Bei häufigem Schlafwandeln bzw. ausgeprägten Formen des Pavor nocturnus mit selbst- oder fremdgefährdendem Verhalten können tiefschlafreduzierende Benzodiazepine, insbesondere **Clonazepam** in niedriger Dosierung (0,25–2 mg) angewendet werden. Alternativ werden auch Alprazolam, Diazepam, Imipramin und Paroxetin eingesetzt.

REM-Schlaf-assoziierte Parasomnien

Diese Gruppe der Parasomnien tritt typischerweise im Schlafstadium REM auf (▪ Übersicht: Klassifikation der Parasomnien nach ICSD-2).

Verhaltensstörung im REM-Schlaf

Bei dieser seltenen Schlafstörung treten im REM-Schlaf einfache oder komplexe, möglicherweise auch selbst- oder fremdgefährdende Verhaltensweisen im Zusammenhang mit Traumerlebnissen auf. Prävalenzzahlen liegen nicht vor. Etwa 80–90% der Betroffenen sind Männer im 6.–8. Lebensjahrzehnt. Pathophysiologisch liegt dieser Parasomnie eine Disinhibition der physiologisch vorhandenen aktiven Hemmung der quergestreiften Muskulatur im REM-Schlaf zugrunde. Ursächlich können neurodegenerative Prozesse (Multisystematrophie, M. Parkinson), vaskuläre Läsionen, neoplastische, infektiöse oder traumatische Läsionen eine Rolle spielen. Eine akute REM-Schlaf-Verhaltensstörung kann auch Ausdruck toxisch-metabolischer Störungen (z. B. Alkoholentzug, Einnahme bestimmter Psychopharmaka) sein.

Eine sehr effektive medikamentöse Therapie besteht in der Gabe von **Clonazepam** in niedriger Dosierung (0,5–2 mg), wichtig sind auch entsprechende Sicherungsmaßnahmen der Umgebung. Ist Clonazepam nicht ausreichend wirksam bzw. besteht aufgrund einer gleichzeitig vorhandenen schlafbezogenen Atmungsstörung eine Kontraindikation, ist alternativ eine Behandlung mit **Melatonin** bis 12 mg oder **Pramipexol** bis 1,5 mg möglich. Acetylcholinesterasehemmer scheinen weniger effektiv zu sein, MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, SSRI und noradrenerge Antagonisten können die Symptomatik auslösen oder verstärken (Gagnon et al. 2006).

Alpträume

Dies sind Träume mit furchterregendem Inhalt, die im REM-Schlaf auftreten und zum Erwachen führen. Der Trauminhalt kann sofort erinnert werden. Alpträume treten vorwiegend in der zweiten Nachthälfte auf, es besteht keine auffallende motorische Unruhe, das Wiedereinschlafen ist häufig verzögert. Alpträume können nur begrenzt medikamentös behandelt werden. Kontrollierte Studien zur Behandlung von Alpträumen im Rahmen der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) zeigten eine Wirksamkeit für **Prazosin** (Raskind et al. 2003). Zahlreiche Fallberichte haben einen positiven Effekt von **Mirtazapin, Trazodon, Clonidin, Quetiapin und Olanzapin** beschrieben. Benzodiazepinrezeptoragonisten, insbesondere Clonazepam, führen zu keiner Reduktion von Alpträumen bei der PTBS (Spoormaker et al. 2006).

Symptomatik und Therapie wichtiger Formen der schlafbezogenen Bewegungsstörungen

Restless-legs-Syndrom und Syndrom der periodischen Bewegungen der Gliedmaßen

Das Restless-legs-Syndrom (RLS) zählt mit einer Prävalenz von 2% bis zu 10% in der älteren Bevölkerung zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sensible und motorische Beschwerden der Beine, die in Ruhe auftreten, sowie ein Bewegungsdrang, der zu ausgeprägten Schlafstörungen führen kann, gehören zu den charakteristischen Symptomen. Polysomnographisch lassen sich bei etwa 80–90% der RLS-Patienten periodische Beinbewegungen (*periodic limb movements*, PLM) im Schlafen und im Wachen während der Bettruhe nachweisen. PLM können auch isoliert als »Syndrom periodischer Bewegungen der Gliedmaßen« (*periodic limb movement disorder*, PLMD) beobachtet werden. Dabei verspüren die Patienten bis auf die regelmäßigen Beinbewegungen keine typischen RLS-Beschwerden, können aber unter ausgeprägten Ein- und Durchschlafstörungen bzw. einer erhöhten Tagesmüdigkeit leiden (Wetter u. Pollmächer 1997). Mehrere Präparate stehen für eine medikamentöse Therapie des RLS und der PLMD zur Verfügung (Tab. 47.4).

Die Auswahl sollte nach dem Schweregrad, der Häufigkeit des Auftretens und den zu erwartenden unerwünschten Wirkungen getroffen werden. Bei schwerer Ausprägung sind **Dopaminagonisten** die Medikamente der ersten Wahl. Die Gefahr liegt in der Entwicklung einer Zunahme der RLS-Beschwerden (sog. Augmentation), die unter L-Dopa relativ häufig auftreten kann und – wenn auch deutlich seltener – unter Behandlung mit Dopaminagonisten beschrieben wurde. Bei unzureichendem An-

Tab. 47.4. Therapie des Restless-legs-Syndroms

Substanz	Dosisbeginn	Dosierungsrahmen	Unerwünschte Wirkungen
Dopaminerge Substanzen			
L-Dopa/Carbidopa oder L-Dopa/Benserazid[a]	50/12,5 mg 50/12,5 mg	50/12,5–200/50 mg 50/12,5–200/50 mg	Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Hypotension, Augmentation
Pergolid	0,05 mg	0,05–1,0 mg	Übelkeit, Erbrechen, Rhinitis, orthostatische Hypotension, Insomnie, Schläfrigkeit. **Cave:** Pleura- und Herzklappenfibrose
Cabergolin	0,5 mg	0,5–4,0 mg	Ähnlich wie Pergolid
Pramipexol[a]	0,125 mg	0,125–1,5 mg	Ähnlich wie Pergolid, aber Übelkeit, Erbrechen deutlich seltener, bislang keine Hinweise für Pleura- und Herzklappenfibrose
Ropinirol[a]	0,125 mg	0,125–6,0 mg	Ähnlich wie Pergolid, aber Übelkeit, Erbrechen deutlich seltener, bislang keine Hinweise für Pleura- und Herzklappenfibrose
Antikonvulsiva			
Gabapentin	300 mg	300–2400 mg	Übelkeit, Sedierung, Ataxie
Benzodiazepine			
Clonazepam	0,25 mg	0,25–2,0 mg	Schläfrigkeit, Hang-over-Effekt, Zunahme schlafbezogener Atmungsstörungen
Opioide			
Tilidin/Naloxon Tilidin/Naloxon Retard	50/4 mg 50/4 mg	50/4–100/8 mg 50/4–200/16 mg	Übelkeit, Sedierung, nächtliche Verwirrtheitszustände, Zunahme schlafbezogener Atmungsstörungen, potenzielle Abhängigkeit
Tramadol	50 mg	50–150 mg	Übelkeit, Sedierung, nächtliche Verwirrtheitszustände, Zunahme schlafbezogener Atmungsstörungen, potenzielle Abhängigkeit

[a] Zugelassen in der Behandlung des Restless-legs-Syndroms

sprechen auf Dopaminergika oder nicht ausreichend möglicher Dosiserhöhung können **Opioide oder Antikonvulsiva** eingesetzt werden.

Bei sekundärem RLS steht zunächst die Behandlung bzw. Beseitigung der zugrunde liegenden Störung im Vordergrund. Die Eisensubstitution stellt eine Therapieoption bei manifestem Eisenmangel dar. Die Wirksamkeit von Zink, Vitamin B_1, Vitamin B_{12}, Vitamin C, Vitamin E, Dextran und Propranolol konnte bisher nicht durch methodisch fundierte Studien belegt werden (Fulda u. Wetter 2005).

Schlafbezogene Beinkrämpfe

Nächtliche Muskelkrämpfe sind schmerzhafte, plötzlich auftretende unwillkürliche Kontraktionen überwiegend der Wadenmuskulatur, die mitunter mehrere Minuten andauern können. In höherem Alter haben sie eine Prävalenz von 30–60%. Linderung wird durch das Strecken der betroffenen Muskulatur, Massage oder Wärme erreicht. Wenn möglich, sollte eine Behandlung der zugrunde liegenden Ursache durchgeführt werden. Systematische Untersuchungen zur Wirksamkeit einer medikamentösen Behandlung wurden nicht berichtet. Nichtkontrollierte Studien zeigen, dass eine Behandlung mit **Magnesium, Vitamin E und Gabapentin** hilfreich sein kann. Am besten untersucht ist **Chininsulfat**, das aufgrund seiner unerwünschten Wirkungen nur unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen verordnet werden sollte.

Schlafbezogener Bruxismus

Bruxismus bezeichnet ein rhythmisches Knirschen der Zähne während des Schlafes. Hierbei kann es sich um tonische Kontraktionen der Kiefermuskulatur oder eine Serie von repetitiven phasischen Muskelkontraktionen handeln. Bruxismus kann zu ausgeprägten Zahnschäden, einer beeinträchtigten Schlafqualität und morgendlichen Kopfschmerzen führen. Die Prävalenz ist mit 14–30% bei Kindern, 5–15% bei jungen Erwachsenen und 8% bei Erwachsenen hoch. Die Therapie besteht in kieferorthopädischen Maßnahmen (**Aufbissschiene**), eventuell sind auch verhaltenstherapeutische Interventionen hilfreich. Bei sehr ausgeprägten Beschwerden kann eine medikamentöse Behandlung mit Diazepam, dopaminergen Substanzen, Venlafaxin oder Clonidin in Erwägung gezogen werden (Lavigne et al. 2005).

Schlafbezogene rhythmische Bewegungsstörung

Diese Parasomnie ist durch repetitives, stereotypes, rhythmisches Verhalten, das überwiegend während des Einschlafprozesses oder im Schlaf auftritt, gekennzeichnet. Rhythmische Bewegungsstörungen sind im frühen Kindesalter am häufigsten (Prävalenz 5–30% bei Kindern < 3 Jahren) und nehmen mit zunehmendem Alter deutlich ab. Rhythmische Bewegungsstörungen umfassen eine Vielzahl von Unterformen wie beispielsweise das Körperrollen (*body rocking*) oder rhythmische Bewegungen des Kopfes (Kopfschlagen, Kopfrollen). Eine Therapie ist im frühen Kindesalter selten notwendig, im Jugend- und Erwachsenenalter kann bei ausgeprägten Formen mit Beeinträchtigung der Schlafqualität und Tagessymptomatik ein Behandlungsversuch mit Clonazepam, anderen Benzodiazepinen oder trizyklischen Antidepressiva durchgeführt werden. Auch für diese Störung gilt, dass bislang keine systematischen Studien zur pharmakologischen Behandlung vorliegen.

47.2.3 Hypersomnien

Als Hypersomnie wird sowohl eine subjektiv empfundene **erhöhte Tagesmüdigkeit** als auch eine **verlängerte Schlafzeit** entweder in der Nacht oder verteilt über Tag und Nacht bezeichnet. Während Müdigkeit ein sehr häufiges Symptom ist und in behandlungsbedürftiger Weise etwa 2–5% der Bevölkerung betrifft, ist eine krankhafte Verlängerung der Schlafdauer auf mehr als zehn von 24 Stunden selten. In Tab. 47.5 sind die entsprechenden Krankheitsbilder oder Umstände zusammengefasst und nach ihrer relativen Häufigkeit geordnet.

Die Heterogenität dieser Auflistung erwächst aus der Tatsache, dass **Müdigkeit** als Hauptbeschwerde – ähnlich der Ein- und Durchschlafstörung – ein sehr unspezifisches und in der Subjektivität verhaftetes Symptom ist. Während z. B. die Müdigkeit im Rahmen psychiatrischer

Tab. 47.5. Erhöhte Tagesmüdigkeit oder verlängerte Gesamtschlafzeit (Hypersomnien)

Ursachen	Relative Häufigkeit (ca. %)
Hypersomnie im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen	35
Nächtliche Atmungsstörungen	35
Medikamenten-/drogeninduzierte Hypersomnien	5
Schlafmangel	5
Schichtarbeit	5
Nächtliche Bewegungsstörungen mit EDS (PLMS/RLS)	5
Postvirale Hypersomnien	2
Narkolepsie	2
Nächtliche Epilepsien	2
Idiopathische Hypersomnie	1
Periodische Hypersomnie (Kleine-Levine-Syndrom)	1

EDS exzessive diurale Schläfrigkeit, *PLMS periodic limb movements in sleep*, *RLS* Restless-legs-Syndrom

Erkrankungen kaum je mit einer objektivierbar erhöhten Einschlafneigung einhergeht, ist die Einschlafneigung bis hin zu Einschlafattacken in gefährlichen Situation wie z. B. beim Autofahren für Patienten mit einer nächtlichen Atmungsstörung geradezu typisch. Weil Müdigkeit objektivierbar ist und ihre Ursache oft in einer Störung des Nachtschlafs liegt, nehmen **apparative Untersuchungen** wie nächtliche Polysomnographie, Tagschlaftest (multipler Schlaflatenztest, MSLT) und Vigilanztests in der Differenzialdiagnostik einen sehr großen Stellenwert ein. Entsprechend den komplexen Befunden und Ursachenkonstellationen sind die Behandlungsoptionen sehr vielfältig und reichen von psychotherapeutischen Ansätzen über den Einsatz von Psychopharmaka bis hin zur Anwendung von nächtlichen mechanischen Atemhilfen und operativen Ansätzen.

Im Folgenden werden die Therapieansätze unter besonderer Berücksichtigung der Pharmaka skizziert, wobei die Ausführungen zur Narkolepsie aufgrund der pathophysiologischen Besonderheiten dieser Erkrankung separat folgen werden.

Hypersomnie im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen

Erhöhte Tagesmüdigkeit und ein vermehrtes Schlafbedürfnis sind häufige Beschwerden von Patienten mit affektiven Störungen und Schizophrenien, kommen aber prinzipiell in allen psychiatrischen Diagnosegruppen vor. Ursächlich kommen nächtliche Ein- und Durchschlafstörungen entweder als genuines Symptom der Erkrankung (z. B. bei der Depression) oder aber als Folge einer fehlenden Tagesstruktur (z. B. bei residualen Schizophrenien) in Frage, aber auch sedierende Medikamente oder Störungen von Antrieb und Motivation, die subjektiv oft wie Müdigkeit imponieren. Selbst bei Patienten mit atypischer Depression, die u. a. über ein vermehrtes Schlafbedürfnis definiert ist, lässt sich aber in aller Regel keine erhöhte Einschlafneigung am Tage objektiv nachweisen (Nofzinger et al. 1991).

Die **Behandlung von erhöhter Tagesmüdigkeit** bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen erfolgt ganz überwiegend durch die Behandlung der Grunderkrankungen mittels der für diese spezifischen psychotherapeutischen Behandlungsmethoden und Psychopharmaka. Natürlich wird man versuchen, bei Patienten, die über Müdigkeit klagen, den Einsatz sedierender Substanzen zu vermeiden und z. B. bevorzugt antriebs- und vigilanzsteigernde Antidepressiva einsetzen bzw. bei schizophren Erkrankten die Anwendung sedierender Antipsychotika einschränken. Der Einsatz von Stimulanzien (▶ 47.4.2) kommt nur selten in Betracht, z. B. bei therapierefraktären schwer antriebsgehemmten depressiven Patienten. Evidenz für deren Nutzen gibt es in diesem Anwendungfeld nur aus Einzelbeobachtungen und kleinen Fallserien.

Neben der adäquaten Behandlung der Grunderkrankung und einer Anpassung der medikamentösen Strategie ist bei vielen v. a. schwer und chronisch kranken psychiatrischen Patienten die Schaffung einer adäquaten **Tagesstruktur**, die auch körperliche Aktivitäten einschließt, die Einhaltung regelmäßiger Zeiten des Aufstehens und Zu-Bett-Gehens, die Vermeidung von Tagschlaf und eine Reihe anderer **schlafhygienischer Regeln** (▶ 47.3) von erheblichem Nutzen in der Behandlung von Müdigkeit am Tage. Bei adäquater Behandlung und Einhaltung schlafhygienischer Regeln persistierende Müdigkeit sollte daran denken lassen, dass zusätzliche von der Grunderkrankung unabhängige Gründe für Tagesmüdigkeit vorliegen können, wie z. B. eine nächtliche Atemstörung, die besonders dann in Betracht kommt, wenn die Patienten schnarchen und übergewichtig sind.

Hypersomnie bei nächtlichen Atmungsstörungen

Nächtliche Atmungsstörungen, insbesondere das obstruktive und das gemischtförmige **Schlafapnoe-Syndrom** und **obstruktives Schnarchen** sind neben psychiatrischen Erkrankungen die häufigsten Ursachen erhöhter Tagesmüdigkeit (Rasche u. Schulze-Werninghaus 2003). Patienten mit nächtlichen Atemstörungen klagen ganz überwiegend nicht über Ein- oder Durchschlafstörungen, sondern berichten im Gegenteil eher über sehr kurze Einschlaflatenzen und einen ungestörten, oft aber wenig erholsamen Schlaf. Weitere Leitsymptome dieser überwiegend, aber keineswegs ausschließlich bei Männern auftretenden Gruppe von Erkrankungen sind Schnarchen, Adipositas und ein pyknischer Körperbau. Nächtliche Atemstörungen sind nicht nur wegen der subjektiven Beeinträchtigung der Patienten durch Müdigkeit und der damit verbundenen Gefahren von hoher klinischer Relevanz, sondern auch, weil sie einen erheblichen Risikofaktor für Gefäßerkrankungen und damit für kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen darstellen.

Die Patienten klagen über eine typischerweise im Verlauf des Tages zunehmende Müdigkeit. Einschlafen am Tage wird spontan meist verneint. Bei genauerer Befragung zeigt sich aber doch häufig, dass die Patienten in monotonen Situationen (beim Fernsehen, in Besprechungen, wenn sie nicht persönlich gefordert sind) und nicht selten sogar beim Autofahren sehr wohl schon eingenickt sind.

Ursache der Tagesmüdigkeit bei nächtlichen Atmungsstörungen ist eine schwere **Störung der Schlafkontinuität.** Eine Obstruktion der oberen Atemwege, mit oder ohne obstruktive Schlafapnoe, führt oft in Verbindung mit einer Störung des zentralen Atemantriebs und einem Absinken der Sauerstoffsättigung zu Weckreaktionen, die das Auftreten von Tief- und REM-Schlaf erheblich beeinträchtigen. In geringer Zahl (bis zu etwa 5/h) sind solche Ereignisse klinisch unerheblich. Ab einem so genannten **Apnoe-Hypopnoe-Index** (AHI) >10/h sollte aber in Ab-

hängigkeit vom Vorhandensein einer Tagesmüdigkeit und/oder der Präsenz weiterer Gefäßrisikofaktoren eine Behandlung erwogen werden.

Die Standardbehandlung nächtlicher Atmungsstörungen besteht in einer Atemunterstützung beispielsweise mittels **CPAP** (*continuous positive airway pressure*) oder einer komplexeren Beatmungsvariante. Diese Verfahren sind von hoher Effektivität bei der weit überwiegenden Zahl der Patienten. Unter bestimmten Bedingungen kommen aber auch Strategien zur Vermeidung der Rückenlage, bestimmte intraorale Geräte zur Verbesserung der Atemmechanik oder zahn- oder HNO-ärztliche Operationen therapeutisch in Frage.

Obwohl es eine Vielzahl von Berichten über Versuche zur medikamentösen Therapie der nächtlichen Atemstörungen gibt, fehlen für alle bisher untersuchten Substanzen Studien mit hinreichender Evidenzstufe (Smith et al. 2006). Dennoch sind nachstehend die Substanzen aufgelistet, für die zumindest Hinweise auf eine positive Wirksamkeit vorliegen. Genannt werden gleichzeitig solche Pharmaka bzw. Substanzen, bei denen mit einem negativen Einfluss auf eine nächtliche Atemstörung zu rechnen ist (▪ Übersicht: Pharmaka und Substanzen, die nächtliche Atmungsstörungen bzw. die damit verbundene Tagesmüdigkeit beeinflussen).

Pharmaka und Substanzen, die nächtliche Atmungsstörungen bzw. die damit verbundene Tagesmüdigkeit beeinflussen

Verbesserung (allerdings in keinem Fall ausreichende Evidenz für den routinemäßigen Einsatz zur Behandlung der Atmungsstörung, s. Smith et al. 2002)
- Fluticasone (intranasal)
- Physiostigmin
- Mirtazapin
- Paroxetin
- Protriptylin
- Naltrexon
- Modafinil (zugelassen zur Behandlung residualer Tagesmüdigkeit bei adäquat CPAP-behandelten OSAS-Patienten)

Verschlechterung
- Benzodiazepine
- Opiate
- Alkohol

Andere Hypersomnien

Müdigkeit **als Folge der Einnahme von Medikamenten** (neben Psychopharmaka auch viele andere wie z. B. β-Blocker, Antihypertonika) und Drogen (z. B. chronischer Cannabisgebrauch, Entzug von Amphetaminen) ist mit ca. 5% in etwa gleich häufig wie Tagesmüdigkeit durch Schlafmangel, also eine zu kurze nächtliche Gesamtschlafzeit, oder Tagesmüdigkeit durch Schichtarbeit. Für letztere Indikation ist seit kurzem **Modafinil** zur Behandlung in Deutschland zugelassen, wenn auch nicht klar ist, welche Folge und welchen Nutzen eine längerfristige medikamentöse Therapie chronisch exogen verursachter Müdigkeit hat.

RLS und PLMS-Syndrom gehen typischerweise mit insomnischen Beschwerden einher. Ein kleiner Teil der Patienten klagt aber primär über erhöhte Tagesmüdigkeit. Dennoch gelten die gleichen therapeutischen Prinzipien wie sie bei der Insomnie (▶ 47.2.1) dargestellt sind.

Müdigkeit ist ein sehr häufiges, typischerweise transientes Begleitsymptom akuter **Infektionen**. Müdigkeit kann aber auch infolge v. a. viraler Infekte chronisch persistierend auftreten, wobei die wissenschaftliche Datenlage hierzu dürftig ist. Für die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) ist eine chronisch objektivierbare Müdigkeit belegt, die bedauerlicherweise auch kaum auf die Medikation mit Stimulanzien anspricht (Guilleminault u. Monidini 1986). Kürzlich wurde in einer offenen Studie gezeigt, dass eine antivirale Therapie solche Symptome bessern kann (Kogelnik et al. 2006), was allerdings klinisch nur bedingt interpretierbar ist, solange keine Daten von klinisch kontrollierten Studien vorliegen. Inwieweit Virusinfektionen bei dem sehr unscharf definierten und pathophysiologisch schwer zuordenbaren **Chronic-fatigue-Syndrom** und der in vieler Hinsicht ähnlichen **Fybromyalgie** spielen, bleibt in Ermangelung konsistenter immunologischer Befunde unklar.

Seltene Ursachen einer erhöhten Tagesmüdigkeit sind
- nächtliche Epilepsien,
- idiopathische Hypersomnie und
- periodische Hypersomnie (Kleine-Levin-Syndrom).

Bei **Epilepsiekranken** lässt sich die Müdigkeit meist durch eine Optimierung der antiepileptischen Therapie bessern. Die **idiopathische Hypersomnie**, bei der typischerweise eine erhebliche Tagesmüdigkeit und eine Verlängerung der Gesamtschlafzeit bestehen, wird analog der Müdigkeit bei Narkolepsie behandelt (▶ 47.4.2), auch wenn die entsprechende Evidenz aufgrund fehlender spezifischer Studien gering ist. Die **periodische Hypersomnie** (Kleine-Levin-Syndrom) ist eine sehr seltene Erkrankung, bei der es phasisch zu einer deutlichen Hypersomnie mit vermehrter Gesamtschlafzeit und einer Reihe von Verhaltensauffälligkeiten (v. a. Hyperphagie und Hypersexualität) kommt. **Amphetamine** scheinen die Müdigkeit in der Phase zu bessern, und **Lithium** hat eine phasenprophylaktische Wirkung. Diese Annahmen beruhen allerdings auf der Publikation von Einzelfällen und kleinen Fallserien (Arnulf et al. 2005), und die prophylaktische Wirkung von Lithium ist deshalb empirisch schwer zu sichern, weil die Erkrankung, die meist in der Adoleszenz beginnt, später in aller Regel spontan remittiert.

47.2.4 Narkolepsie

Trotz ihrer relativen Seltenheit (Häufigkeit etwa 0,05%) ist die Narkolepsie die bekannteste und sicher auch vom wissenschlaftlich-theoretischen Standpunkt aus gesehen interessanteste primäre Hypersomnieform (Pollmächer 2007). Kardinalsymptome sind **erhöhte Tagesmüdigkeit mit imperativen Einschlafattacken und Kataplexie** (affektiver Tonusverlust, Geisler 2007). Die Kataplexie und akzessorische Symptome wie hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmung sind pathologische REM-Schlaf-Äquivalente, wobei ein REM-Schlaf-ähnlicher Zustand entweder aus dem Wachen heraus mit erhaltenem Wachbewusstsein (Kataplexie), beim Einschlafen (hypnagoge Halluzinationen) oder aus dem Schlaf heraus (Schlaflähmung) auftritt. Neben diesen Symptomen leiden Narkolepsiepatienten sehr häufig unter einer erheblichen Störung der nächtlichen Schlafkontinuität. Außerdem bestehen überzufällig häufig zusätzlich ein Schlafapnoe-Syndrom, eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung, ein PLMS-Syndrom und/oder ein depressives Syndrom.

Behandlung der erhöhten Tagesmüdigkeit

Obwohl eine Strukturierung des Tages und geplante Tagschlafepisoden die erhöhte Tagesmüdigkeit von Narkolepsiepatienten bessern können, ist meist eine medikamentöse Behandlung erforderlich. Sie kann mit **amphetaminähnlichen Substanzen** erfolgen, die die Verfügbarkeit von Dopamin erhöhen, oder mit dem erst vor kurzem zur Behandlung der Narkolepsie zugelassenen **Modafinil**, dessen Wirkmechanismus bisher nicht eindeutig geklärt ist. Erst seit kurzem zugelassen ist **Natriumoxybat**, das sowohl auf die Müdikeit als auch auf die Kataplexien günstig einwirkt. Von den in Tab. 47.6 aufgeführten in Deutschland verfügbaren Präparaten sind nur **Methylphenidat** und Modafinil wirklich stark wirksam gegen die Müdigkeit. Nur Modafinil ist explizit für die Behandlung der Narkolepsie zugelassen. Beide unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz, und ihre Verschreibung ist entsprechend reglementiert. Initial ist allerdings bei den allermeisten Patienten ein Versuch mit einem anderen, eher milden Stimulans durchaus gerechtfertigt.

Die **Nebenwirkungen einer Stimulanzientherapie** umfassen v. a. Unruhe, Agitiertheit und Schlafstörungen (weshalb die Einnahme von Stimulanzien nach 16 Uhr vermieden werden sollte), seltener Tachykardie, Palpitationen und Blutdruckerhöhungen. Prinzipiell ist auch die Entwicklung einer Abhängigkeit möglich, sie kommt aber bei Narkolepsiepatienten kaum je vor. Dennoch sollte die Behandlung mit Stimulanzien bedarfsabhängig und, wenn möglich, intermittierend erfolgen, um einem allmählichen Wirkungsverlust vorzubeugen. Tatsächlich ist es für sehr viele Patienten auch relativ problemlos möglich, am Wochenende oder im Urlaub auf Stimulanzien zu verzichten (so genannte *drug holidays*).

Eine Kombination verschiedener Stimulanzien ist prinzipiell möglich; allerdings sollte bei nicht oder nicht mehr ausreichender Wirkung einer Substanz zunächst ein anderer monotherapeutischer Behandlungsversuch unternommen werden; dies ist schon deshalb zu empfehlen, weil Narkolepsiepatienten meist zur Kontrolle weiterer Symptome zusätzliche Medikamente einnehmen müssen.

Tab. 47.6. Medikamentöse Therapie erhöhter Tagesmüdigkeit

Substanz	Dosierungsbereich
Amfetaminil	10–30 mg/d
Fenetyllin	10–100 mg/d
Methylphenidat	10–60 mg/d
Modafinil	100–400 mg/d
Pemolin	10–150 mg/d

Behandlung pathologischer REM-Schlaf-Äquivalente

Narkolepsietypische Symptome, die REM-Schlaf-Äquivalente sind, also **Kataplexie, hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmungen**, lassen sich mit einer Reihe von Pharmaka günstig beeinflussen, die sämtlich die Verfügbarkeit von Monaminen, meist über eine Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin, erhöhen (Tab. 47.7). Zwar treten Kataplexien bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten nicht spontan auf und sind somit durch das Meiden auslösender sozialer Situationen (Freude, Überraschung und Ärger) prinzipiell beherrschbar, dennoch ist schon zur Vermeidung einer zunehmenden sozialen Selbstisolation, wie sie bei Narkolepsiepatienten nicht selten auftritt, eine medikamentöse Behandlung sehr häufig notwendig. Die Nebenwirkungen der in Tab. 47.7 aufgeführten Präparate sind sehr unterschiedlich, da es sich um Medikamente ganz unterschiedlicher Substanzklassen handelt. Da alle auch

Tab. 47.7. Medikamentöse Therapie der Kataplexie und anderer pathologischer REM-Schlaf-Äquivalente

Substanz	Dosierungsbereich
Trizyklische Antidepressiva	
Clomipramin	25–200 mg
Desipramin	25–200 mg
Imipramin	25–200 mg
Serotonin- und/oder Noradrenalinwiederaufnahmehemmer	
Fluoxetin	20–60 mg
Paroxetin	20–60 mg
Venlafaxin	75–375 mg
Monaminoxidasehemmer	
Tranylcypromin	20–90 mg

als Antidepressiva verwendet werden, sei an dieser Stelle auf ▶ Kap. 27 verwiesen.

Lediglich **Clomipramin** ist speziell für die Behandlung der Narkolepsie zugelassen, und nur für wenige liegen kontrollierte Studien zur Wirksamkeit vor. Allerdings ist die positive Wirkung z. B. von Clomipramin, Imipramin, Reboxetin und Venlafaxin so klar und offenkundig, dass es bezüglich der Wirksamkeit an sich keines qualitativen Nachweises bedarf; problematischer ist für die klinische Anwendung das Fehlen von Dosisfindungs- und Verträglichkeitsstudien. Generell sind allerdings weit geringere Dosen ausreichend, als sie zur effektiven antidepressiven Behandlung notwendig sind.

Ähnlich wie bei der Behandlung mit Stimulanzien, so kann es auch bei der Behandlung pathologischer REM-Schlaf-Äquivalente mit Antidepressiva im Laufe von Monaten bis Jahren zu einer **Wirkungsabschwächung**, ja sogar zu einem vollständigen Wirkungsverlust, kommen.

Diesem Phänomen vorzubeugen ist leider im Gegensatz zur Behandlung mit Stimulanzien schwieriger, weil intermittierende Medikationspausen nicht ohne weiteres möglich sind. Das abrupte Absetzen von Antidepressiva führt bei Narkolepsiepatienten nicht selten zu einer dramatischen Zunahme der Häufigkeit von Kataplexien bis hin zu einem so genannten **Status cataplecticus**, während dessen Kataplexien spontan, also ohne jeden Auslöser, in Serien über viele Stunden auftreten können. Solch ein Status kann im Extremfall die intravenöse Verabreichung einer den REM-Schlaf supprimierenden Substanz, z. B. von **Clomipramin**, notwendig machen. Ähnlich wie bei Stimulanzien gilt, dass die Kombination antikataplektisch wirksamer Medikamente unter Beachtung von eventuellen Interaktionen prinzipiell zwar möglich ist, dass aber einer Monotherapie immer der Vorzug gegeben werden sollte.

Die Behandlung von Durchschlafstörungen bei Patienten mit Narkolepsie stellt prinzipiell ein schwieriges Unterfangen dar, da jede Art hypnotischer Medikation die erhöhte Tagesmüdigkeit verstärken kann. Ohne dass spezifische empirische Evidenz vorläge, ist am ehesten an den Einsatz kurz wirksamer Benzodiazepine oder benzodiazepinähnlicher Hypnotika zu denken.

47

Natriumoxybat zur Behandlung der Narkolepsie

Natriumoxybat (γ-Hydroxybuttersäure) ist seit 2006 in flüssiger Form zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen. Typischerweise in zwei Dosen zur Nacht und in der Nacht eingenommen (Gesamttagesdosis 4,5–9 g), wirkt Natriumoxybat sowohl positiv auf die Kataplexieschwere und -häufigkeit als auch auf die Tagesmüdigkeit und den gestörten Nachtschlaf. Die Substanz ist relativ **nebenwirkungsreich** (Mayer 2007), hat aber den Vorteil, allen wesentlichen Symptomen der Erkrankungen gleichzeitig zu begegnen.

Behandlung zusätzlicher Erkrankungen

Die Behandlung von Erkrankungen, die überzufällig in Assoziation mit der Narkolepsie auftreten, also
- des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms,
- der REM-Schlaf-Verhaltensstörung,
- des PLMS-Syndroms und
- des depressiven Syndroms

folgt grundsätzlich den Regeln für die Therapie dieser Erkrankungen, wenn sie unabhängig von der Narkolepsie auftreten.

Insbesondere bei **übergewichtigen** Narkolepsiepatienten, die auf eine Therapie mit Stimulanzien nicht ausreichend ansprechen, ist immer an das zusätzliche Vorliegen eines Schlafapnoe-Syndroms zu denken. Eine etwaige CPAP-Behandlung ist unabhängig von jeder narkolepsiespezifischen medikamentösen Therapie indiziert und problemlos möglich.

Problematisch kann bei Narkolepsiepatienten die Behandlung einer **REM-Schlaf-Verhaltensstörung** sein; sowohl das hierfür verfügbare Medikament der ersten Wahl, **Clonazepam**, als auch die Substanz zweiter Wahl, **Carbamazepin**, verstärken aufgrund ihrer langen Halbwertszeit nicht selten die erhöhte Tagesmüdigkeit. Clonazepam kann darüber hinaus ein gleichzeitig bestehendes Schlafapnoe-Syndrom erheblich verstärken.

Die Therapie eines **depressiven Syndroms** bei Narkolepsiepatienten folgt den allgemeinen Regeln zur Behandlung affektiver Störungen, wobei die Verschreibung sedierender Antidepressiva vermieden werden sollte (Behandlung PLMS bei Narkolepsiepatienten).

Box

Die erst in jüngster Zeit gemachte Entdeckung, dass der Narkolepsie ein erworbenes, wahrscheinlich vollständiges Versiegen der hypothalamischen Produktion der Neuropeptide **Orexin-A und -B** zugrunde liegt, wird mit Sicherheit in den nächsten Jahren zu einer erheblichen Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten, nicht nur der Narkolepsie, sondern der Hypersomnien im Allgemeinen führen. Allerdings sind derzeit weder die Details der Rolle von Orexinen in der Schlaf-Wach-Regulation noch ihrer pathophysiologischen Bedeutung für die Narkolepsie eindeutig geklärt. Agonisten am Orexin-1- und und Orexin-2-Rezeptor sind bekannt, befinden sich aber noch nicht in der klinischen Erprobung.

47.2.5 Zirkadiane Rhythmusstörungen

Eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus ist definiert als Mangel an Synchronizität zwischen dem individuellen Schlaf-Wach-Rhythmus und dem erwünschten Schlaf-Wach-Rhythmus der Umgebung. Einfacher ausgedrückt: es besteht das Unvermögen, zur gewünschten Zeit schlafen zu können. Aufgrund der begrifflichen Unschärfe werden sehr heterogene Störungsbilder wie Schlafstörungen beim Jetlag und bei Schichtarbeit, Abweichungen vom 24-Stunden-Rhythmus, ein unregelmäßiges Schlaf-Wach-Muster sowie das Syndrom der verzögerten oder vorverlagerten Schlafphase in dieser Gruppe zusammengefasst. Darüber hinaus können sich zirkadiane Rhythmusstörungen auch aufgrund einer körperlichen Erkrankung oder einer medizinischen Behandlung entwickeln. Die klinischen Merkmale der zirkadianen Rhythmusstörungen sind durch Schlafstörungen während der Hauptschlafperiode bzw. einer Hypersomnie während der Wachperiode sowie durch eine deutliche Erschöpfung oder Behinderung der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit charakterisiert.

Beim **Jetlag-Syndrom** wird in Abhängigkeit von der Flugrichtung und der Anzahl der überquerten Meridiane die Tageszeit gegenüber dem inneren Schlaf-Wach-Rhythmus verschoben. Aufgrund der vorübergehenden Desynchronisation stellen sich Verstimmungszustände, Schwindel, Benommenheit und gastrointestinale Beschwerden ein. Flüge nach Osten werden schlechter toleriert, die Anpassungsfähigkeit nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die beste Behandlung besteht in einem »Mitleben« des lokalen Rhythmus mit guter Lichtexposition. Medikamentös kann **Melatonin** in einer Dosierung von 0,5–5 mg, ca. eine Stunde vor der Bettgehzeit über einen Zeitraum von vier Tagen nach Ankunft eingenommen, hilfreich sein. Bei ausgeprägten Schlafstörungen ist ein kurz wirksamer **Benzodiazepinrezeptoragonist** für einige Tage indiziert (Barion u. Zee 2007).

Beim **Schichtarbeiter-Syndrom** muss, anders als beim Jetlag, die innere Uhr gegen die äußere Uhr verstellt werden. Als besonders belastend gilt ein Schichtwechsel »gegen den Uhrzeigersinn«. Bei Nachtschichtarbeitern kommt erschwerend hinzu, dass die Ruhephase in die Aktivitätsphase der Umwelt fällt. Besonders häufig finden sich daher Schlafstörungen und eine Schlafverkürzung, was in der Konsequenz zu Leistungseinbußen während der Arbeit führt. Abgesehen von Maßnahmen zur Verbesserung der Situation (Schichtwechsel im Uhrzeigersinn, längere Schichtstabilität, helles Licht am Arbeitsplatz etc.) hat eine medikamentöse Behandlung mit **Modafinil** (z. B. 200 mg vor Schichtbeginn) günstige Wirkungen auf die Wachheit, ohne die nachfolgende Schlafphase zu beeinträchtigen (Czeisler et al. 2005).

Ein **unregelmäßiges Schlaf-Wach-Muster** ist, ebenso wie die Abweichung vom 24-Stunden-Rhythmus sowie das Syndrom der verzögerten oder vorverlagerten Schlafphase, ein selten auftretendes schlafmedizinisches Phänomen. Es ist durch variable Schlaf-Wach-Zustände gekennzeichnet, die den regulären Schlaf-Wach-Rhythmus unterbrechen. Schlaf ist auf mehrere Schlafphasen über den Tag verteilt, wobei die Gesamtschlafzeit über 24 Stunden betrachtet im Normbereich liegt. Typische Symptome sind nächtliche Ein- und Durchschlafstörungen, morgendliche Schlaftrunkenheit sowie Tageschläfrigkeit. Wichtige Maßnahmen sind das Beachten **schlafhygienischer Regeln**, ein **strukturierter Tagesablauf** mit festen Aufsteh- und Schlafenszeiten, regelmäßige körperliche Aktivitäten sowie die **Lichttherapie morgens**. Medikamentös kommen schlafanstoßende Substanzen sowie Vitamin B_{12} in Betracht.

Beim **Syndrom der verzögerten Schlafphase** (Bettgehzeiten zwischen 2 Uhr und 6 Uhr morgens, Wachzeiten zwischen 10 Uhr vormittags und 13 Uhr nachmittags) ist eine Behandlung mit **Melatonin** (0,3–3 mg 5 h vor der Bettzeit) oder mit **sehr hellem Licht** (2000–10.000 Lux zwischen 7 Uhr und 9 Uhr morgens) möglich. Chronotherapeutisch kommt ein sukzessives Verzögern der Bettzeiten in Betracht.

Beim **Syndrom der vorverlagerten Schlafphase** (Bettgehzeiten zwischen 18 Uhr und 21 Uhr abends, Wachzeiten zwischen 2 Uhr und 5 Uhr morgens) können **sehr helles Licht** über 1–3 h zwischen 19 Uhr und 21 Uhr abends oder chronotherapeutische Maßnahmen (sukzessive Vorverlagern der Bettzeiten) zu einer Stabilisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus führen (Barion u. Zee 2007).

47.3 Nichtmedikamentöse Behandlungsverfahren

Nichtmedikamentöse Behandlungsverfahren spielen bei Schlafstörungen eine ausgesprochen wichtige Rolle. Sie sind bei primärer und psychophysiologischer Insomnie sogar Mittel der ersten Wahl; eine medikamentöse Behandlung dieser Erkrankungen ohne begleitende nichtmedikamentöse Verfahren scheint sogar wenig aussichtsreich, wenn nicht sogar kontraindiziert. Während bei primärer und psychophysiologischer Insomnie die gesamte Palette der in ◘ Tab. 47.8 aufgeführten Verfahren Anwendung findet, einschließlich gezielter verhaltenstherapeutischer Interventionen, haben nichtmedikamentöse Verfahren bei anderen Ein- und Durchschlafstörungen (z. B. im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen oder eines RLS) und bei Hypersomnie eher adjuvanten Charakter.

Dennoch sind v. a. eine ausführliche Aufklärung und schlafspezifische Beratung sowie die Vermittlung **schlafhygienischer Maßnahmen** notwendiger Bestandteil jeder Schlafstörungsbehandlung. Zu Details der Durchführung und Indikation der in ◘ Tab. 47.8 genannten Verfahren sei auf (Hajak et al. 1997) verwiesen.

Tab. 47.8. Nichtmedikamentöse Therapieverfahren von Schlafstörungen

Basisverfahren	Aufklärung und Beratung	Relativiert Ängste vor der Schlafstörung und korrigiert Fehlvorstellungen über den Schlaf durch Information über die Schlafregulation und mögliche Folgen der Erkrankung
	Schlafhygiene	Psychoedukatives Verfahren, bei dem über die reine Aufklärung hinaus Wissen über die Schlafregulation dazu eingesetzt wird, einfache Verhaltensmodifikationen zu initiieren
Verhaltens-therapeutische Techniken	Stimuluskontrolle	Verstärkt und »purifiziert« die Rolle der Schlafumgebung (Bett und Schlafzimmer) als Stimulus für den Schlaf
	Schlafrestriktion	Verbessert die Schlafeffizienz durch eine Erhöhung des Schlafdrucks, was durch eine willentliche Beschränkung der im Bett verbrachten Zeit (z. B. 5 h) erreicht wird
	Paradoxe Intention	Durch die Instruktion wach zu bleiben, werden erfolglose Versuche einzuschlafen und angstbesetzte Kognitionen im Zusammenhang mit dem Einschlafen reduziert
	Kognitive Techniken	Hierzu gehören kognitive Umstrukturierung, Fokussierung, Gedankenstopp, Desensibilisierung und andere Techniken, die negative mit dem Schlaf assoziierte Gedanken in positive verwandeln sollen
Entspannungs-verfahren	Progressive Muskelrelaxation	Systematisches Entspannungsverfahren
	Autogenes Training	Systematisches Entspannungsverfahren
	Biofeedback	Entspannung durch den Versuch biosignalgesteuerter zentralnervöser Rückkopplung
	Yoga, Meditation	Systematische Entspannungsverfahren
Psychotherapie im engeren Sinne	Verhaltenstherapie	Änderung des Umgangs mit dem Schlaf durch Veränderung unangepassten Verhaltens und Bearbeitung der Bedingungen, die die Schlafstörung auslösen und/oder unterhalten
	Interpersonelle Psychotherapie	Bearbeitung der die Schlafstörung aufrechterhaltenden Probleme in zwischenmenschlichen Beziehungen

47.4 Ausblick

Die Behandlung von Schlafstörungen, insbesondere die pharmakologisch basierte, ist gerade in den letzten fünf Jahren in Bewegung geraten. Allerdings schlägt sich das in diesem Buchbeitrag – abgesehen von den Ausführungen zum RLS, die auch erst jüngst zugelassene neue Präparate berücksichtigen konnten – nicht nieder, weil die meisten innovativen Strategien, die derzeit wissenschaftlich diskutiert und erforscht werden, noch vor der Marktreife stehen.

Die Entdeckung der vigilanzregulierenden, im lateralen Hypothalamus produzierten Orexine Ende der 1990-er Jahre und ihrer pathophysiologisch zentralen Rolle für die Entstehung der Narkolepsie (Pollmächer 2007) hat die Idee eines völlig neuen Wirkprinzips in die Therapie von Schlaf-Wach-Störungen eingeführt. Erste Studien zur schlafanstoßenden Wirkung von **Orexinantagonisten** sind bereits publiziert, und eine Reihe von Substanzen befindet sich in der präklinischen oder frühen klinischen Erprobung. Auch **Melatoninrezeptoren** als Target finden über das oben erwähnte Ramelteon hinaus großes Interesse, und **5-HT$_2$-Antagonisten**, deren Wirkungen auf den Tiefschlaf schon vor mehr als 20 Jahren beschrieben wurden, stehen erneut in der Diskussion.

Ähnliches gilt für Fortentwicklungen des **antihistaminergen Prinzips der Schlafinduktion**. Schließlich stehen auch noch neue agonistische **Modulatoren des GABA-Benzodiazepin-Rezeptors**, wie z. B. Indiplon, vor der Einführung in die klinische Praxis. Mit dem GABA-Rezeptor als Target werden aber in den letzten Jahren zunehmend solche Substanzen erprobt, die direkt agonistisch wirken, wie z. B. Gaboxadol, dessen klinische Entwicklung allerdings jüngst eingestellt wurde.

Box

Für die nächsten Jahre ist eine Reihe von innovativen Neuzulassungen zu erwarten, die die pharmakologischen Möglichkeiten der Behandlung von Schlafstörungen erheblich erweitern werden.

Literatur

American Academy of Sleep Medicine (2005) The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL
Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E (2005) Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. Brain 128(12): 2763–2776
Barion A, Zee PC (2007) A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. Sleep Med 8(6): 566–577
Borbély AA, Mattmann P, Loepfe M, Strauch I, Lehmann D (1985) Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. Hum Neurobiol 4: 189–194
Borja NL, Daniel KL (2006) Ramelteon for the treatment of insomnia. Clin Therapeutica 28: 1540–1555
Chevalier H, Los F, Boichut D et al (1999) Evaluation of severe insomnia in the general population: results of a European multinational survey. J Psychopharmacol 13(Suppl 1): S21–S24
Czeisler CA, Walsh JK, Roth T et al, US Modafinil in Shift Work Sleep Disorder Study Group (2005) Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. N Engl J Med 353: 476–486
Fulda S, Wetter TC (2005) Emerging drugs for restless legs syndrome. Exp Opin Emerg Drugs 10: 537–552
Gagnon JF, Postuma RB, Montplaisir J (2006) Update on the pharmacology of REM sleep behaviour disorder. Neurology 67: 742–747
Geisler P (2007) Klinisches Bild, Diagnostik und Differenzialdiagnostik. In: Mayer G, Pollmächer T (Hrsg) Narkolepsie – Neue Chancen in Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart, S 1–15
Guilleminault C, Mondini S (1986) Mononucleosis and chronic daytime sleepiness. A long-term follow-up study. Arch Intern Med 146(7): 1333–1335
Hajak G, Rüther E (2006) Therapie von Ein- und Durchschlafstörungen. In: Möller HJ (Hrsg) Therapie psychischer Erkrankungen, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart
Hajak G, Müller-Popkes K, Riemann D et al (1997) Psychologische, psychotherapeutische und andere nichtpharmakologische Therapieformen zur Behandlung der Insomnie. Eine Stellungnahme der Arbeitsgruppe Insomnie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Fortschr Neurol Psychiat 65: 133–144
Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow K, Kirch W (2003) Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. Addiction 98: 1371–1378
Hauri PJ, Fisher J (1986) Persistent psychophysiologic (learned) insomnia. Sleep 9: 38–53
Kamel NS, Gammack JK (2006) Insomnia in the elderly: cause, approach, and treatment. Am J Med 119: 463–469
Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hischier C, Montoya JG (2006) Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr-Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. J Clin Virol 37(Suppl 1): 33–38
Lavigne G, Manzini C, Kato T (2005) Sleep bruxism. In: Kryge MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine. Elsevier-Saunders, Philadelphia, PN
Mayer G (2007) Die medikamentöse Therapie der Narkolepsie. In: Mayer G, Pollmächer T (Hrsg) Narkolepsie – Neue Chancen in Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart, S 53–69
Monti JM, Monti D (2004) Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. Sleep Med Rev 8: 133–148
Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds CR 3rd, Himmelhoch JM, Mallinger A, Houck P, Kupfer DJ (1991) Hypersomnia in bipolar depression: a comparison with narcolepsy using the multiple sleep latency test. Am J Psychiatry 148(9): 1177–1181
Obermeyer WH, Benca RM (1996) Effects of drugs on sleep. Neurol Clin 14: 827–840
Papadimitriou GN, Linkowski P (2005) Sleep disturbance in anxiety disorders. Int Rev Psychiatry 17: 229–236
Pollmächer T (2007) Pathophysiologie und Genetik – von der HLA-Typisierung und vom Orexin-Defizit zu den Symptomen und den metabolischen Veränderungen. In: Mayer G, Pollmächer T (Hrsg) Narkolepsie – Neue Chancen in Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart, S 16–46
Pressman MR (2007) Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. Sleep Med Rev 11: 5–30
Rasche K, Schultze-Werninghaus G (2003) (Hrsg) Update Schlafmedizin. Dustri, München
Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED et al (2003) Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. Am J Psychiatry 160: 371–373
Riemann D, Berger M, Voderholzer U (2001) Sleep and depression – results from psychobiological studies: an overview. Biol Psychol 57: 67–103
Sateia MJ, Nowell PD (2004) Insomnia. Lancet 364: 1959–1973
Smith I, Lasserson T, Wright J (2006) Drug treatments for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev. (2): CD003002
Spoormaker VI, Schredl M, van den Bout J (2006) Nightmares: from anxiety symptom to sleep disorder. Sleep Med Rev 10: 19–31
Walsh J, Rosenberg R, Roth T, Lankford D, Jochelson P (2004) Treatment of primary insomnia for five weeks with Indiplon-IR. Sleep 27: A259
Wetter TC, Pollmächer T (1997) Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. J Neurol 244(Suppl 1): S37–S45
Wetter TC, Lauer CJ, Gillich G, Pollmächer T (1996) The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. J Psychiatr Res 30: 411–419

48 Sexuelle Funktionsstörungen

Matthias J. Müller

48.1 Überblick

Zu den sexuellen Störungen nach ICD-10 (WHO 1998) und DSM IV (APA 2000) werden neben sexuellen Funktionsstörungen auch Störungen der Geschlechtsidentität (Transsexualismus, Geschlechtsdysphorie) sowie Störungen der sexuellen Orientierung und Neigung (Paraphilien) gerechnet (Tab. 48.1). Störungen der Geschlechtsidentität und Paraphilien werden nicht als sexuelle Dysfunktionen gewertet, da bei diesen Störungen der sexuelle Reaktionsablauf nicht primär gestört ist. Als sexuelle Funktionsstörungen oder sexuelle Dysfunktion werden **Störungen im Ablauf des sexuellen Reaktionszyklus** bezeichnet, die von den Betroffenen bzw. von den jeweiligen Partnern als nachteilig empfunden werden. Sexuelle Funktionsstörungen lassen sich in vier Gruppen einteilen:

1. Störungen der sexuellen Appetenz,
2. Störungen der sexuellen Erregbarkeit und Erregung,
3. Störungen der sexuellen Erlebnisfähigkeit (Orgasmusstörungen),
4. Schmerzen bei sexuellem Kontakt (werden hier nicht behandelt).

Die Unterscheidung zwischen sexueller Dysfunktion (objektivierbare organische Störung) und funktioneller Sexualstörung (keine objektivierbare organische Störung) ist prinzipiell zweifelhaft und wird durch Untersuchungsergebnisse nicht gestützt. Gemäß der operationalen Definition in ICD-10 »verhindern sexuelle Funktionsstörungen die von der betroffenen Person gewünschte sexuelle Beziehung«. Bei der Entstehung von sexuellen Funktionsstörungen sind gewöhnlich sowohl psychologische als auch somatische Prozesse beteiligt.

Tab. 48.1. Störungen der Sexualität – Überblick ICD-10 und DSM IV-TR

Beschreibung der Störungsgruppe	ICD-10	DSM IV
Sexuelle Dysfunktionen	F52.0/1/2/3/4	302.7x
Sexuell bedingte Schmerzen	F52.5/6	302.7x/306.51
Paraphilien	F65.x	302.2/3/4/8/9
Geschlechtsidentitätsstörungen	F64.x/F66	302.6

48.2 Diagnostik sexueller Funktionsstörungen

48.2.1 Klassifikation sexueller Funktionsstörungen

In Tab. 48.2 sind sexuelle Funktionsstörungen als mögliche Indikationsgebiete für eine psychopharmakologische Behandlung zusammengestellt. Substanzbedingte und organisch bedingte Störungen der genitalen Reaktion, insbesondere **erektile Dysfunktionen**, sind häufig und ein wichtiges Indikationsgebiet für pharmakologische Interventionen, v. a. mit PDE5-Inhibitoren. In der nachstehenden Übersicht sind diagnostische Hinweise für die wichtigsten sexuellen Funktionsstörungen zusammengefasst. Hilfreich zur näheren Charakterisierung

Tab. 48.2. Sexuelle Funktionsstörungen nach ICD-10 (F52) und DSM IV: Zuordnung zum sexuellen Reaktionszyklus und pharmakologische Beeinflussbarkeit

Phase	Sexuelle Funktionsstörung	ICD-10	DSM IV	Pharmaka
(1)	Mangel oder Verlust von sexuellem Verlangen	F52.0	302.71	(+)
(1)	Sexuelle Aversion und mangelnde sexuelle Befriedigung	F52.1	302.79	(+)
(1)	Gesteigertes sexuelles Verlangen	F52.7[a]		(+)
(2)	Versagen genitaler Reaktionen	F52.2	302.72	+
(2)	Impotenz organischen Ursprungs	N48.4	607.84	+
(3)	Orgasmusstörung	F52.3	302.73/4	(+)
(3)	Ejaculatio praecox	F52.4	302.75	(+)
Schmerzen	Nichtorganischer Vaginismus	F52.5[b]	306.51	
Schmerzen	Nichtorganische Dyspareunie	F52.6[c]	302.76	
(1–3)	Sonstige sexuelle Funktionsstörungen	F52.8		
(1–3)	Nicht näher bezeichnete sexuelle Funktionsstörung	F52.9	302.79	

Phasen des sexuellen Reaktionszyklus: *1* Libido/sexuelle Appetenz, *2* Erregung, genitale Reaktionsfähigkeit (Erektion, Lubrikation usw.), *3* Orgasmus- und Erlebensfähigkeit.
Pharmaka = evidenzbasierte pharmakologische Beeinflussbarkeit: + mit Wirksamkeitsnachweis aus kontrollierten Studien (Zulassung), (+) Wirksamkeitshinweise aus offenen Studien und Fallserien (keine Zulassung)
[a] bei Männern wird noch immer synonym Satyriasis, bei Frauen Nymphomanie verwendet,
[b] Ausschluss: organisch bedingter Vaginismus (N94.2),
[c] Ausschluss: organisch bedingte Dyspareunie (N94.1)

48

von sexuellen Funktionsstörungen sind weitere Merkmale, wie es im DSM IV vorgesehen ist, z. B. der Beginn oder der Verlauf der Störung (primär vs. erworben), die Situationsabhängigkeit (generalisiert vs. situativ) und mögliche zur sexuellen Dysfunktion beitragende psychische oder medizinische Krankheitsfaktoren.

Diagnostische Charakteristika der wichtigsten sexuellen Funktionsstörungen nach ICD-10

- F52.0: Mangel oder Verlust von sexuellem Verlangen (Libido)
  Reduktion (sexuelle Hypoaktivität, *hypoactive sexual desire disorder*, HSDD) oder Verlust des sexuellen Verlangens (Anlibidinie) ist das primäre Grundproblem und beruht nicht (sekundär) auf anderen sexuellen Störungen wie Erektionsstörungen oder Dyspareunie. Der Begriff der Frigidität sollte nicht mehr für diese Störungsformen (bei Frauen) verwendet werden. Die Störung ist nicht selten (Männer 3–15%, Frauen 20–40%), das subjektive Leiden ist als diagnostisches Kriterium zu berücksichtigen. Enthaltsamkeit aus welchen Gründen auch immer ist nicht als Störung anzusehen. Bei etwa 1% der Bevölkerung wird nach neueren Daten eine so genannte »Asexualität«, d. h. die völlig fehlende sexuelle Attraktion durch gleich- oder gegengeschlechtliche Personen, angenommen (Bogaert 2004).
- F52.1: Sexuelle Anhedonie und Aversion
  In Abgrenzung zu sexueller Hypoaktivität (F52.0) ist entweder der Bereich sexueller Partnerbeziehungen mit so großer Furcht oder Angst verbunden, dass sexuelle Aktivitäten vermieden werden (sexuelle Aversion), oder die sexuellen Reaktionen verlaufen weitgehend normal, aber ohne erlebte Lust und Befriedigung.
- F52.2: Störungen der genitalen Reaktionsfähigkeit
  Die häufigste Störung dieser Gruppe bei Männern ist die Erektionsstörung (erektile Dysfunktion, d. h. die Schwierigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr notwendige Erektion zu erlangen oder aufrecht zu erhalten, wenn dieses Problem in über zwei Drittel der Versuche über sechs Monate lang besteht). Es besteht eine eindeutig altersabhängige Prävalenz (5% < 40 Jahre, 50–90% > 75 Jahre). Die Diagnose einer erektilen Dysfunktion wird bei Männern seit Einführung von Sildenafil etwa 2- bis 3-mal häufiger gestellt. Dies lässt sich mit einer höheren Inanspruchnahme von Hilfe, aber auch mit höheren Ansprüchen an das Sexualleben erklären (Kaye u. Jick 2003).
  Bei Frauen ist die häufigste Störung mangelnde oder fehlende vaginale Lubrikation. Hierzu wird auch die Störung der sexuellen Erregung der Frau gezählt (*female sexual arousal disorder*, FSAD); die Reliabilität und Behandlungsindikation für diese Diagnose wird allerdings auch kritisch gesehen (Moynihan 2003).
- F52.3: Orgasmusstörung
  Der Orgasmus tritt nicht oder nur stark verzögert ein (verzögerter oder gehemmter Orgasmus oder Anorgasmie). Bei Frauen wird zwischen klitoralem und koitalem Orgasmus unterschieden. Die Häufigkeit von koitalen Orgasmusstörungen liegt höher als bei gezielter klitoraler Stimulation (Masturbation). Die hohe interindividuelle Varianz der Erfahrungen und Erwartungen muss bei der Diagnostik berücksichtigt werden.
- F52.4: Ejaculatio praecox
  Es besteht Unfähigkeit, die Ejakulation ausreichend zu kontrollieren, damit der Geschlechtsverkehr für beide Partner befriedigend ist. Das Erleben und die Erwartungen sind interindividuell sehr variabel, bei einer Prävalenz von einem Viertel bis einem Drittel ist die Ejaculatio praecox die häufigste sexuelle Dysfunktion des Mannes im jüngeren Lebensalter. Sowohl primäre und lebenslang anhaltende generalisierte Formen, die möglicherweise auch mit einer genetischen Disposition assoziiert sind, als auch situativ und vorübergehend auftretende Störungen kommen vor.
- F52.5: Vaginismus
  Nichtorganisch bedingter Spasmus der die Vagina umgebenden Beckenbodenmuskulatur, wodurch der Introitus vaginae verschlossen wird. Die Immission des Penis ist unmöglich oder schmerzhaft. Exakte Prävalenzdaten fehlen, die Störung ist jedoch seltener als angenommen (etwa 5%).
- F52.6: Dyspareunie
  Nichtorganisch begründbare Schmerzen während des Sexualverkehrs treten sowohl bei Frauen (10–15%) als auch – seltener – bei Männern (< 5%) auf. Eine sorgfältige organische Abklärung ist in jedem Fall erforderlich. Diese Kategorie sollte nur dann verwendet werden, wenn keine andere primäre nichtorganische Sexualstörung vorliegt (z. B. Vaginismus oder mangelnde/fehlende vaginale Lubrikation).

48.2.2 Diagnostisches Vorgehen

Vor der Behandlung sexueller Funktionsstörungen muss in jedem Fall eine rationale und zielführende Diagnostik durchgeführt werden, insbesondere zum **Ausschluss organischer Störungen** (s. *http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/043-031.htm*; Derouet et al. 2004; Kockott 2000).

Zur reliablen Einschätzung von sexuellen Funktionsstörungen ist die Anwendung standardisierter **Fragebogen** hilfreich, die in der Regel vom Patienten, seinem Partner oder von beiden bearbeitet werden. In Wirksamkeitsstudien zur Behandlung der erektilen Dysfunktion hat sich weltweit der *International Index of Erectile Function* (IIEF) (Rosen et al. 1997) als Goldstandard durchgesetzt. Der Fragebogen umfasst 15 Fragen, die sich auf alle Bereiche der Sexualität in den letzten vier Wochen beziehen. Für die anderen Bereiche der Sexualität und insbesondere für Frauen gibt es noch keinen vergleichbaren Standard. Am häufigsten werden der *Brief Index of Sexual Functioning for Women* (BISFW), das *Derogatis Interview for Sexual Functioning* (IFSF) und der *Female Sexual Function Index* (FSFI) verwendet, die auch psychometrische Gütekriterien erfüllen (Jones 2002). Zur Messung von therapeutischen Interventionen wird bei Frauen mit FSAD häufig der *Female Intervention Efficacy Index* (FIEI) (Berman et al. 2001) eingesetzt. Es ist zu berücksichtigen, dass unterschiedliche (standardisierte) Fragebogen zu erheblich verschiedenen Prävalenzdaten für sexuelle Störungen führen (DeBoer et al. 2004). Bei psychiatrischen Störungen kann zur Erfassung sexueller Funktionsstörungen die *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) (McGahuey et al. 2000) eingesetzt werden.

Die Heterogenität der Ursachen macht die interdisziplinäre Zusammenarbeit, häufig zwischen Internisten, Urologen bzw. Gynäkologen und Psychotherapeuten bzw. Psychiatern, nötig (Braun et al. 2004).

48.3 Gesamtbehandlungsplan

Die Behandlung besteht, indikationsabhängig mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung, in aller Regel aus einer Kombination. Informationen, Beratung und spezifisch psychotherapeutische Elemente (verhaltenstherapeutisch, tiefenpsychologisch, möglichst als Paartherapie) werden zu einem Gesamtbehandlungsplan mit medikamentösen Maßnahmen kombiniert (Rosen u. McKenna 2002; Levine 2004). Wird eine weitergehende, u. U. invasive Diagnostik oder eine hormonelle Therapie erwogen, ist immer der Urologe bzw. Gynäkologe und ggf. der Endokrinologe mit einzubeziehen (s. z. B. Bancroft 2005; Burger 2000).

Die folgenden Störungen sind im Rahmen der psychiatrischen Pharmakotherapie in unterschiedlichem Ausmaß zu beeinflussen:
- vermindertes sexuelles Verlangen (als primäre Störung),
- Erektionsstörungen (mit oder ohne bekannte Ätiologie),
- Störungen der sexuellen Erregung bei der Frau,
- Ejaculatio praecox, Ejaculatio retarda und Anejakulation,
- medikamentös bedingte sexuelle Funktionsstörungen,
- gesteigertes sexuelles Verlangen und sexuelle Paraphilien.

Erfahrungen mit der Hormonsubstitution bei Frauen haben gezeigt, dass im Vordergrund der pharmakologischen Therapie von sexuellen Funktionsstörungen die Sicherheit der Patienten stehen muss. Dies gilt in besonderem Maße für die Behandlung von Funktionsstörungen und für Therapien, deren Wirksamkeit nur geringfügig von einem Plazeboeffekt abweicht. Die Sicherheit kann nur durch Langzeituntersuchungen an großen Anwendergruppen geprüft werden. Die Verordnung von in der betreffenden Indikation nicht zugelassenen Medikamenten (*off-label use*) ist dem Einzelfall mit besonderer Begründung einschließlich des informierten Einverständnisses, unabhängig von der Finanzierung, vorbehalten.

48.4 Spezifische Indikationen

48.4.1 Vermindertes sexuelles Verlangen (Libidostörungen)

Die Therapie muss v. a. psychosoziale Aspekte und endokrine Parameter (Menopause) mitberücksichtigen; psychotherapeutische Interventionen werden primär – ggf. zusammen mit einer Hormonsubstitution – empfohlen (Hartmann et al. 2002). Es gibt keine zugelassene pharmakologische Therapie; abhängig von der Diagnostik können verschiedene Interventionen erwogen werden.

Hormonsubstitutionstherapie

Androgene

Untersuchungen zur **Testosteronsubstitution** zeigten keine einheitlich positiven Befunde bei sexuellen Funktionsstörungen ohne Hormondefizit. Bei nachweislichem Hypogonadismus wird die Substitutionstherapie i. d. R. empfohlen. Die Applikation erfolgt vorzugsweise als Testosteronpflaster (verestert als Enantat, Cipionat oder Undecanoat). Subkutane Testosteronimplantate sind ebenfalls erhältlich und können für 3–6 Monate anhalten. Die unerwünschten Wirkungen und Risiken sind in jedem Fall zu beachten.

Diskutiert wird auch weiterhin das generelle Nutzen-Risiko-Verhältnis von Testosteron und **DHEA** (Dehydroepiandrosteron). Einerseits besteht ein belegtes Aktivierungspotenzial für Frauen (Cameron u. Braunstein 2004; Panjari u. Davis 2007) und Männer, auf der anderen Seite die Gefahr der Virilisierung bzw. des Zellwachstums bei nicht erkanntem Prostatakarzinom bei Männern (Wang et al. 2004). Die Testosterongabe bei Frauen in der Menopause zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen ist umstritten (Moynihan 2004; Shifren 2004).

Östrogene und Kombinationen

Die Gabe von Östrogenen in der Menopause kann im Einzelfall gerechtfertigt sein, durch Besserung der Lubrikation können sich auch Libidostörungen bessern.

Bei Frauen mit postmenopausaler Libidoverminderung gibt es Therapieansätze mit synthetischen **gonadomimetischen Steroiden**, die kombinierte Östrogen-, Progesteron- und Androgenaktivität aufweisen. Auf Nebenwirkungen und erhöhte Risiken muss deutlich hingewiesen werden.

Bupropion

In einer dreimonatigen plazebokontrollierten Studie wurde ein positiver Effekt von Bupropion 75–150 mg bei prämenopausalen Frauen mit erworbener, nicht organisch begründbarer globaler Libidostörung (HSDD, *hypoactive sexual desire disorder*) auf Libido, Erregbarkeit, Orgasmuserleben und sexuelle Zufriedenheit nachgewiesen (Segraves et al. 2004).

Andere Pharmaka

Positive Einzelfallberichte ohne kontrollierte Studien bestehen zum Einsatz von **Amantadin** und **Yohimbin** bei Libidostörungen von Männern und Frauen.

48.4.2 Störungen der sexuellen Erregung

Körperliche Ursachen und Medikamente, die eine erektile Dysfunktion (ED) oder eine Erregungsstörung der Frau (FSAD) bedingen oder verstärken können, sind sorgfältig zu eruieren (▶ Kap. 11 und ▶ 48.4.5).

Erektile Dysfunktion

Die Unterscheidung in psychogene oder somatogene Ursachen erektiler Dysfunktionen (ED) ist oft nicht zielführend, in den meisten Fällen sind psychologische, somatische und soziale Aspekte beteiligt und lassen sich schwer trennen. Es besteht eine deutliche Abhängigkeit vom Alter und eine deutliche Häufung bei internistischen (v. a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) und neurologischen (z. B. multiple Sklerose) Erkrankungen sowie nach urologischen Operationen (Prostatektomie) (Braun et al. 2004).

Selektive PDE5-Inhibitoren

Selektive PDE5-Inhibitoren sind derzeit bei Einhaltung der Kontraindikation und Beachtung der Wechselwirkungen (▶ Kap. 33) Medikamente der ersten Wahl für Patienten mit ED (Derouet et al. 2004; Porst 2004). Hauptansatzpunkt der oralen Pharmakotherapie mit selektiven PDE5-Hemmern ist die **Abbauhemmung von cGMP**, das bei sexueller Stimulation vermehrt im Corpus cavernosum gebildet wird und die Relaxation der glatten Muskulatur, die für die Erektion notwendig ist, verlängert oder verbessert (▶ Kap. 11). Ohne sexuelle Stimulation oder bei anderen Ursachen, die mit einem penilen Mangel an Stickstoffmonoxid (NO) bzw. zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) einhergehen, können PDE5-Inhibitoren nicht wirken. Eine direkte zentralnervöse Wirkung ist seither nicht nachgewiesen.

Unterschiede zwischen Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil

Die drei derzeit zugelassenen PDE5-Inhibitoren sind vergleichbar wirksam und verträglich bei ED unterschiedlicher Ätiologie. Unterschiede zwischen den Substanzen beziehen sich vor allem auf die Pharmakokinetik und zu einem geringeren Teil auch auf Nebenwirkungen (Wright 2006) (▶ Kap. 33). Kontraindikationen müssen strikt eingehalten werden, insbesondere darf **keine gleichzeitige Einnahme von NO-Donatoren** erfolgen. Für Sildenafil liegen die umfangreichsten Erfahrungen vor, Vardenafil erreicht am schnellsten wirksame Plasmaspiegel, und Tadalafil hat den Vorteil einer Wirkungsdauer von 24–36 h. Das Erreichen einer möglichst »normalen« Sexualität mit größtmöglicher »Spontaneität« scheint für viele Anwender im Vordergrund zu stehen. Andererseits ist die zusätzliche PDE11-Hemmung durch Tadalafil in ihrer klinischen Konsequenz noch nicht geklärt, möglicherweise hängt diese mit den Nebenwirkungen (selten Muskelschmerzen) zusammen, während Sildenafil und Vardenafil selten durch ihre PDE6-Inhibitionsaktivität Farbsehstörungen verursachen können. Erste direkte Vergleichsstudien zwischen den zugelassenen PDE5-Inhibitoren zeigen **keine bedeutsamen Unterschiede** bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Sildenafil (50–100 mg), Vardenafil (5–20 mg) und Tadalafil (10–20 mg). Die vorliegenden Studien zum Wechsel zwischen PDE5-Inhibitoren (*cross-over*) mit Erhebung der Präferenz lassen sich methodenbedingt nur eingeschränkt verwerten. Auch wenn individuelle Wirksamkeits- und Verträglichkeitserfahrungen eine große Rolle spielen, zeichnet sich insgesamt jedoch ab, dass eine Substanz mit längerer Wirkdauer von vielen Patienten mit ED bevorzugt wird (Govier et al. 2003; von Keitz et al. 2004).

Apomorphin

Die erektionsfördernde Wirkung von Apomorphin beruht auf agonistischen Effekten an zentralen D_1- und D_2-Dopaminrezeptoren und ist wahrscheinlich Testosteron-

und NO-abhängig. Wegen starker Nebenwirkungen, insbesondere **Nausea** (bei einer Dosis von 6 mg bis über 40%), fand dieses dosisabhängige Wirkprinzip bisher keine weit reichende Anwendung. Bei sublingualer Applikation niedriger Dosen (2–4 mg) sind die Nebenwirkungen geringer, jedoch ist die Effizienz von Apomorphin deutlich niedriger als die der PDE5-Inhibitoren. Die zur Behandlung der ED zugelassenen Apomorphin-Präparate wurden vom Markt zurückgezogen.

Yohimbin

Für Yohimbin gibt es insgesamt keine überzeugenden Studienergebnisse, offene Studien und Tierversuche belegen eine gewisse Effizienz bei der Verbesserung der Schwellkörper-Erektilität. Der Wirkmechanismus besteht vorrangig in einer vermehrten Noradrenalinausschüttung aufgrund präsynaptischer α_2-Blockade. Yohimbin ist für die Behandlung der ED (insbesondere bei vermuteter »psychogener« Verursachung) zugelassen, spielt insgesamt aber eher eine untergeordnete Rolle.

48

Trazodon

Plazebokontrollierte Studien mit dem Antidepressivum Trazodon bei ED konnten keinen Wirksamkeitsnachweis erbringen, auch wenn Fallberichte und offene Studien positive Ergebnisse wiederholt nahe legen. **Priapismus** als relativ häufige Nebenwirkung des Präparats wird dem α-Antagonismus zugeschrieben.

Phentolamin

Für den $\alpha_{1/2}$-Antagonisten Phentolamin (Nebenwirkungen v. a. Rhinitis, Schwindel und Kopfschmerzen) wurden bei oraler Verabreichung dosisabhängig schwach positive Ergebnisse in einer Untersuchung bei Patienten mit ED berichtet (keine Zulassung in dieser Indikation).

Androgene

Hormonelle Interventionen (z. B. Testosteronsubstitution) erscheinen bei nachgewiesenem Hypogonadismus empfehlenswert und stellen primär urologische Behandlungsmethoden dar (▶ 48.4.1). Zufriedenstellende plazebokontrollierte Untersuchungen bei Erektionsstörungen ohne Hormonmangel fehlen seither und sind demnach in Anbetracht der Risiken nicht zu empfehlen.

Phytopharmaka

L-Arginin und verschiede Phytopharmaka (außer Yohimbin) wurden bei der Behandlung erektiler Dysfunktionen untersucht. Die Gabe von **L-Arginin** als Präkursor der penilen NO-Freisetzung ergab in kleineren, auch plazebokontrollierten, Studien in der Regel dosisabhängig positive, jedoch geringe Effekte.

Für **Panax Ginseng** wird u. a. ein Mechanismus über die penile NO-Freisetzung diskutiert; kleine Studien zeigten durchaus positive, aber schwache Effekte. Für die peruanische **Maca-Wurzel** fehlen Daten weitgehend. **Gingko Biloba** (bis 240 mg/d) erwies sich in plazebokontrollierten Studien bei SSRI-induzierten sexuellen Funktionsstörungen und erektiler Dysfunktion als nicht wirksam. Gleichwohl wird angenommen, dass Gingko die NO-Verfügbarkeit im Corpus cavernosum erhöht und als Supplement möglicherweise sinnvoll bei ED einsetzbar ist (Übersicht: McKay 2004).

Neuere pharmakologische Ansätze

Derzeit werden v. a. länger wirksame hochselektive PDE5-Inhibitoren geprüft, aber auch Substanzen, die eine vermehrte Verfügbarkeit von NO zum Ziel haben; aktuell sind dies u. a. (Porst 2003)
- Guanylatzyklase-Aktivatoren (YC-1),
- Rho-Kinase-Inhibitoren (Y-27632),
- zentrale Melanokortinrezeptoragonisten (MC-Agonisten; Melanotan II, PT-141), die über eine Erhöhung der NO-Konzentration wirken, und
- NO-freisetzende PDE5-Inhibitoren.

Der zentral wirkende MC3/MC4-Agonist **PT-141** und andere MC-Agonisten haben sich im Tierversuch sowie bei Männern und Frauen in ersten klinischen Studien bei Patienten mit ED und anderen sexuellen Funktionsstörungen als wirksam erwiesen (Hadley u. Dorr 2006).

Behandlungsalternativen

Schwellkörperinjektionstherapien

Vor der Einführung von Sildenafil stellten intrakavernöse Injektionen (Schwellkörperautoinjektionstherapie, SKAT) von **Alprostadil** (Prostaglandin E1, PGE1) und **Papaverin** (auch in Kombination mit Phentolamin) sowie deren transurethrale Applikationen (*Medicated Urethral System for Erection*, MUSE) eine zuverlässige Behandlungsstrategie dar. Der Patient erlernt (in der Regel beim Urologen) die Selbstapplikation vor gewünschter sexueller Aktivität. Aufgrund der Komplikationen wie Fibrosen, Hypotonien und Priapismus (über 5% bei Alprostadil) kommen diese Verfahren v. a. bei Therapieversagen bzw. Kontraindikationen der oralen Pharmakotherapie zum Einsatz (▶ Kap. 33).

Mechanische Verfahren

Als sichere Verfahren, die bei Therapieversagen, Kontraindikationen oder Ablehnung der medikamentösen Behandlungen immer noch zum Einsatz kommen können, gelten auch mechanische (Vakuumpumpen) und operative Verfahren (Implantation einer Penisprothese).

Vorgehen bei Behandlungsresistenz

PDE5-Inhibitoren stellen derzeit, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, die Medikamente der ersten Wahl bei ED dar. Bei ausbleibender Wirkung eines Präparats auch nach Dosiserhöhung, kann zunächst auf einen anderen

PDE5-Inhibitor zurückgegriffen werden. Alternativen stellen Apomorphin, bei leichteren Fällen auch Yohimbin dar. Effektive Alternativen sind nach wie vor Selbstinjektionsverfahren oder die transurethrale Applikation von PGE1.

Die Möglichkeit der Kombination von PDE5-Inhibitoren mit anderen erektionsfördernden Medikamenten ist zwar nicht zugelassen, wurde jedoch unter Studienbedingungen bereits geprüft. Positive Ergebnisse liegen für die **Kombination von Sildenafil mit Alprostadil** (PGE1) vor (Erfolgsrate > 50% nach wirkungsloser Monotherapie), weitere Kombinationen mit Androgenen, α-Blockern, oder Apomorphin werden derzeit geprüft (Sommer u. Engelmann 2004).

Erregungsstörung der Frau (*female sexual arousal disorder*)

Störungen der sexuellen Erregungsphase mit oder ohne Lubrikationsstörungen sind unzweifelhaft sowohl präals auch postmenopausal nicht selten (5–20%; Simons u. Carey 2001). Dennoch ist die reliable und valide Diagnose weiterhin umstritten (Moynihan 2003), und beim derzeitigen Kenntnisstand lässt sich ein der erektilen Dysfunktion des Mannes entsprechendes Störungsbild bei Frauen nicht abgrenzen. Die Evaluation der seitherigen Datenlage führte bisher auch nicht zur Zulassung eines Pharmakons für diese Störung (Mayor 2004).

PDE5-Inhibitoren

Bisher liegen zwei plazebokontrollierte doppelblinde Studien zur Anwendung von **Sildenafil** bei Frauen mit *female sexual arousal disorder* (FSAD) vor. Die Ergebnisse sprechen für einen gewissen positiven Effekt von Sildenafil und möglicherweise auch der anderen PDE5-Inhibitoren zumindest bei einer Subgruppe von Frauen mit FSAD, der physiologisch wahrscheinlich ähnlich wie beim Mann vermittelt wird (Mayer et al. 2005). Bei Patientinnen mit multipler Sklerose und sexuellen Funktionsstörungen waren die Ergebnisse jedoch negativ (Dasgupta et al. 2004), ebenso bei Frauen mit FSAD und Diabetes mellitus oder unter SSRI-Therapie.

Androgene und Östrogene

Hinweise für positive Effekte niedrig dosierter Androgene (v. a. oral verabreichtes **Methyl-Testosteron** und **DHEA**) liegen vor. Die Therapie sollte Frauen mit Androgendefizit vorbehalten bleiben (z. B. im höheren Alter oder nach Ovarektomie), Nebenwirkungen und Risiken sind zu beachten. Mit Erfolg werden östrogenhaltige Salben und Cremes lokal zur Verbesserung der Lubrikation eingesetzt (Bachmann u. Leiblum 2004).

Prostaglandin E1

Es liegen positive Ergebnisse zur topischen Anwendung von Alprostadil (PGE1) als Creme bei der Erregungsstörung der Frau vor (Padma-Nathan et al. 2003).

48.4.3 Ejakulations- und Orgasmusstörungen

Ejaculatio praecox

Für die häufigste sexuelle Funktionsstörung des jüngeren Mannes gibt es noch keine zugelassene Medikation, jedoch Befunde, die den Einsatz von Pharmaka im Einzelfall rechtfertigen können (Waldinger u. Olivier 2004). Verbreitet sind **psychotherapeutische Ansätze** (»Squeeze-Technik«, *sex therapy*; Jannini et al. 2002), allerdings fehlen methodisch adäquate Studien zur Wirksamkeit der Psychotherapien weitgehend (Waldinger 2003). Bei der Behandlung sind möglichst auch Partner mit einzubeziehen (Byers u. Grenier 2003).

Serotonerge Pharmaka

Ejakulationsverzögerungen sind unter SSRI-Behandlung nicht selten beobachtete »Nebenwirkungen«, die therapeutisch eingesetzt werden (Waldinger u. Olivier 2004). Die SSRI **Sertralin** (50–100 mg) sowie **Fluoxetin** (20–40 mg) scheinen vergleichbar wirksam zu sein, **Paroxetin** (20–40 mg) und in einzelnen Studien auch **Clomipramin** (10–50 mg) erzielten noch bessere Effekte, allerdings bei größerem Nebenwirkungsrisiko (anticholinerge Effekte). Die Ansprechraten (Latenzverlängerung) liegen für SSRI und Clomipramin zwischen 50% und 85%, Nebenwirkungen treten in bis 35% der Patienten auf (v. a. Übelkeit), dabei können auch andere sexuelle Funktionsstörungen (Anorgasmie, Libidostörungen, Erektionsstörungen) neu auftreten. Die Zunahme der intravaginalen Ejakulationslatenz liegt bei serotonerger Behandlung in der Größenordnung von 600–700%, relativ unabhängig vom Ausgangswert (Übersicht bei Waldinger 2003, 2004, 2007). Zumindest zu Beginn der Behandlung sollte eine tägliche Einnahme erfolgen, später kann eine Verabreichung nach Bedarf erfolgen (Einnahme 2–6 h vor gewünschtem Koitus). Der neu entwickelte SSRI Dapoxetin soll aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften besonders für eine bedarfsweise Einnahme bei Ejaculatio praecox geeignet sein und in Kürze in dieser Indikation zugelassen werden (Pryor et al. 2006). Nach Absetzen der Therapie kam es in den meisten Fällen wieder zur Ejaculatio praecox wie vor der Behandlung. Auch dieser Umstand spricht für eine neurobiologische Disposition der Störung.

α-Adrenozeptorenblocker

In offenen Studien zeigte der lang wirksame α_1/α_2-Rezeptorenblocker **Phenoxybenzamin** (Dosis 10–30 mg) eine gewisse Wirksamkeit und Zufriedenheit bei Patienten und Partnerinnen. Prospektive klinische Studien zur Effizienz »prostataspezifischer« α_{1A}-Rezeptorenblocker bei Ejaculatio praecox liegen nicht vor, unter **Tamsulosin** und **Alfuzosin** werden jedoch als »Nebenwirkung« Ejakulationsverzögerungen in bis zu 10% beschrieben. Unter Reboxetin und anderen Antidepressiva auftretende Ejakula-

tionsstörungen wurden in Einzelfällen durch Tamsulosin ebenfalls gebessert. Nach neueren Studien lassen sich jedoch keine konsistenten Vorteile von Tamsulosin oder anderen α_1-Blockern gegenüber Plazebo bei der Behandlung von Libidostörungen, ED oder schmerzhafter Ejakulation finden (van Dijk et al. 2006).

PDE5-Inhibitoren

Sildenafil als PDE5-Inhibitor zeigte in klinischen Studien positive Effekte bei Ejaculatio praecox (Wang et al. 2007); eine neue Studie ergab deutlich bessere Ergebnisse bei einer Kombination von **Sildenafil mit Paroxetin** gegenüber Paroxetin-Monotherapie in dieser Indikation bei geringer Zunahme von Nebenwirkungen; für diese Indikation ist Sildenafil jedoch nicht zugelassen.

Dopaminantagonisten

Antipsychotika (D_1/D_2-Antagonisten und α-Antagonisten), v. a. **Butyrophenone** und **Phenothiazide**, führen bei manchen Patienten zu einer Ejakulationsverzögerung; kontrollierte Studien bei Ejaculatio praecox fehlen.

48

Lokale Applikationen

Neben positiven Einzelfallberichten zur Wirkung von **SKAT** liegen Fallserien zur wirksamen Lokaltherapie mit **anästhesierenden Salben** (Prilocain-Lidocain-Creme, chinesische Pflanzenextrakte) vor.

Behandlung weiterer Ejakulationsstörungen

Retrograde Ejakulationen (Ejakulationen in die Blase) sind in aller Regel organisch-neurogen bedingt und erworben. **Ejakulationsverzögerungen** (Ejaculatio retarda) bis zur **Anejakulation** treten v. a. medikamentös bedingt (SSRI) auf. In seltenen Fällen lässt sich keine Ursache nachweisen. Bei Ejaculatio retarda bzw. Anejakulation ohne erkennbare organische Ursache werden primär psychotherapeutische Verfahren eingesetzt; bei medikamentös induzierter Ejaculatio retarda oder retrograder Ejakulation sollte ein Medikationswechsel erfolgen. Erfolgreiche medikamentöse Behandlungsversuche bei Anejakulation und retrograder Ejakulation wurden u. a. in kleineren Studien mit **Imipramin** beschrieben, allerdings auch mit dem Risiko für erhebliche anticholinerge Nebenwirkungen.

Orgasmusstörungen

Eine spezifische pharmakologische Therapie von Orgasmusstörungen, insbesondere bei Frauen, ist derzeit nicht verfügbar.

Bupropion

In offenen Studien wurde ein positiver Effekt von 75–150 mg Bupropion auf Libido, Erektion und Arousal sowie auf Orgasmuserleben bei Männern und Frauen beschrieben (Modell et al. 2000), die Datenlage ist aber insgesamt noch unvollständig (Ginzburg et al. 2005).

Amantadin

Amantadin wurde in Dosierungen von 100–300 mg/d in Einzelfällen erfolgreich auch bei Orgasmusstörungen, v. a. unter SSRI oder Antipsychotika (Valevski et al. 1998), eingesetzt. Bei Frauen ergab sich in einer kontrollierten Studie über sechs Wochen jedoch kein Vorteil gegenüber Plazebo.

Melanokortinrezeptoragonisten (z. B. PT-141)

Viel versprechend sind laufende klinische Studien mit dem selektiven MC3/MC4-Agonisten PT-141 und anderen MC-Agonisten (Hadley u. Dorr 2006); die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz bei Orgasmusstörungen sind abzuwarten.

48.4.4 Gesteigertes sexuelles Verlangen und Paraphilien

Die klinische Bedeutung gesteigerten sexuellen Verlangens entsteht selten durch Leidensdruck der Betroffenen. Hypersexualität kann auch im Rahmen anderer psychiatrischer Störungen auftreten (bei Manien in etwa 30% der Fälle, auch bei Demenzen, Oligophrenien, Schizophrenien und Persönlichkeitsstörungen).

Im Rahmen sexueller Deviationen mit pathologisch gesteigerter Libido und Störungen der sexuellen Orientierung (Paraphilien und assoziierte Syndrome) leiden i. d. R. andere durch die Störung bis hin zu sexuellen Straftaten. Eine pharmakologische Behandlung dieser Störungen kann zur Reduktion von Libido, Antrieb und Impulsivität führen und dadurch auch verhaltensrelevante Änderungen bewirken. Die Störung der sexuellen Orientierung (Paraphilie) wird jedoch in der Regel nicht geheilt und muss durch sozio- und psychotherapeutische Maßnahmen anhaltend behandelt werden.

Antiandrogene Pharmaka

Cyproteronacetat

Das Antiandrogen Cyproteronacetat ist zur Behandlung schwerer Hypersexualität und sexueller Deviationen bei Männern (auch im Rahmen demenzieller Erkrankungen) zugelassen. Behandlungsbereitschaft des Patienten und **begleitende Psychotherapie** sind Voraussetzung für die Behandlung. Die klinische Wirkung besteht v. a. in der Reduktion des *sex drive*, des Weiteren werden sexuell deviante Phantasien und Verhaltensweisen reduziert, teilweise auch paraphiles Verhalten. Trotz der langen Anwendung des Präparates liegen nur kleinere kontrollierte Studien vor. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind wichtig für ein Monitoring des antiandrogenen Effekts, der Compliance und möglicher unerwünschter Wirkungen.

Als **Nebenwirkungen** können neben Gewichtszunahme und Antriebsstörungen auch depressive Syndrome

auftreten, die mit der antiandrogenen Wirkung in Verbindung stehen. Symptomatische Besserungen werden bei 35–95% der untersuchten Patienten erreicht, d. h., trotz maximaler endokriner Effekte werden manche Patienten in keiner Weise positiv durch die Behandlung verändert. Cyproteronacetat ist auch als i.m.-Depot verfügbar, das Absetzen einer effektiven Therapie ist mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden (zur Durchführung einer Behandlung ▶ Kap. 33).

LHRH-Agonisten, Medroxyprogesteron

Als Alternative zu Cyproteronacetat wurden das Gestagen Medroxyprogesteron und LHRH-Agonisten (Leuprorelin, Nafarelin, Goserelin, Triptorelin) auch für die Therapie von Paraphilien und sexuell abweichendem Verhalten (Sadismus, Pädophilie, Exhibitionismus und Voyeurismus) mit Erfolg **in Kombination mit Psychotherapie** eingesetzt (Briken et al. 2003). Die Nebenwirkungen sind zu beachten. Studien bei Hypersexualität ohne zusätzliche Paraphilie fehlen seither.

Serotonerge Substanzen

Klinische Beobachtungen und Fallserien deuten darauf hin, dass **SSRI** in höheren Dosierungen sowohl eine Verminderung des sexuellen Verlangens bewirken als auch deviante sexuelle Phantasien und Praktiken (v. a. bei sog. »Hands-off-Delinquenz«) bessern können (Kraus et al. 2007). Die Wirksamkeit ist insgesamt jedoch unsicher, es werden im Einzelfall auch Libido- und Antriebssteigerungen beschrieben.

Dopaminantagonisten

Am häufigsten werden die Butyrophenone **Benperidol** oder **Haloperidol** (auch als niedrigdosiertes Depot) bei schwerer Hypersexualität (z. B. im Rahmen von manischen oder schizophrenen Episoden) klinisch in Einzelfällen wirksam eingesetzt, ohne dass umfangreiche Studien vorliegen. Für Hypersexualität im Rahmen von demenziellen Störungen mit Aggressivität erscheint **Risperidon** günstig, positive Einzelfälle wurden auch für **Quetiapin** in niedriger bis mittlerer Dosierung berichtet. Im Einzelfall waren auch Benzodiazepine, Calciumantagonisten, Cimetidin und Carbamazepin sowie Valproat bei Hypersexualität erfolgreich.

48.4.5 Medikamentös induzierte sexuelle Dysfunktionen

Priapismus

Die häufigsten Fallberichte von Priapismus bei oraler Medikation liegen für **Trazodon** vor, die meisten Spontanmeldungen unerwünschter Wirkungen für **Clozapin** (Müller-Oerlinghausen u. Ringel 2002). Es wird angenommen, dass α_1-blockierende Effekte die sympathisch vermittelte Detumeszenz der Corpora cavernosum inhibieren. Dass auch andere Mechanismen bei Priapismus involviert sind, demonstrieren relativ häufige Fälle unter dem PGE1 **Alprostadil**, seltener unter **Sildenafil**, **SSRI** und **Antipsychotika** mit und ohne α_1-blockierende Effekte. Unter SKAT und MUSE-Behandlung ist Priapismus relativ häufig beobachtet worden.

Box

Priapismus ist ein urologischer Notfall, der u. U. operativ therapiert werden muss. Bei anhaltender Erektion von über 4 h sofort den Arzt aufsuchen!

Sexuelle Funktionsstörungen unter Antidepressiva

Substanzklasse und sexuelle Funktionsstörungen

Unter serotonerg wirksamen Substanzen, d. h. selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI), selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) wie Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipram oder präferenziellen Serotoninwiederaufnahmehemmern wie Clomipramin können dosisabhängig v. a. **Ejakulationsverzögerungen (Männer) und Orgasmusstörungen (Frauen),** aber auch Störungen der sexuellen Appetenz (Libido) sowie der Erektionsfähigkeit auftreten. Über schmerzhafte Ejakulationen und Spontanejakulationen wurde unter der Einnahme u. a. von Reboxetin berichtet. **Priapismus** (s. oben) wird mit einer **α_1-adrenolytischen** Wirkung in Verbindung gebracht und scheint gehäuft bei Substanzen mit entsprechendem Wirkprofil vorzukommen. Die neurobiologischen Mechanismen, die am wahrscheinlichsten zur Entstehung antidepressivainduzierter sexueller Funktionsstörungen beitragen, sind auch die rationalen Ansatzpunkte für deren Behandlung (Tab. 48.3).

Tab. 48.3. Neurobiologischer Mechanismus und sexuelle Funktionsstörung unter Antidepressiva

Angenommener Mechanismus der Störung	Substanzklasse (bekannte Effekte)
Stimulation der 5-HT_2- und 5-HT_3-Rezeptoren	SSRI, SSNRI, Clomipramin
ACh-Rezeptorblockade (anticholinerg)	TZA und andere
Blockade der NO-Synthase	Paroxetin mehr als andere SSRI
Prolaktin-Erhöhung	Geringgradig unter SSRI und anderen AD
D_2-Rezeptor-antagonistische Wirkung	v. a. Trimipramin, Clomipramin?

5-HT Serotonin, *ACh* Acetylcholin, *NO* Stickstoffmonoxid, *D_2* Dopamin-2-Rezeptor, *SSRI* selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer, *SSNRI* selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, *TZA* trizyklische Antidepressiva, *AD* Antidepressiva

Therapiemaßnahmen (Algorithmus)

Folgende Therapiemaßnahmen können bei sexuellen Funktionsstörungen, die unter Antidepressiva auftreten, angewendet werden (Keltner et al. 2002; Benkert u. Hippius 2007; Lisa et al. 2004):

- **Beratung und Abwarten** (*wait and see*)
  Die Strategie ist nach vorliegenden Studienergebnissen mit SSRI häufig nicht Erfolg versprechend (etwa 10% in einem Jahr). Es existiert jedoch auch ein Bericht über Spontanremissionen von Orgasmusstörungen unter SSRI bei 30–50% der Betroffenen innerhalb von sechs Monaten, die ein Zuwarten in Absprache mit dem Patienten rechtfertigen.
- **Dosisreduktion**, ggf. *drug holidays*
  Die Strategie sollte wegen der Relapse-Gefahr – wenn psychiatrisch vertretbar – nur unter engmaschiger Kontrolle durchgeführt werden. Eine Dosisreduktion ist in Anbetracht der engen Dosierungsgrenzen der SSRI selten möglich. Ein Aussetzen der SSRI-Medikation über das Wochenende war für Sertralin und Paroxetin in einer kleinen Studie begrenzt erfolgreich, während für Fluoxetin entsprechend der langen Halbwertszeit kein positiver Effekt gefunden wurde. Auf mögliche Absetzeffekte muss geachtet werden.
- **Zusätzliche Gabe eines Pharmakons zur Neutralisierung** oder Behandlung der pharmakogenen sexuellen Funktionsstörung mit einem zusätzlichen Antidepressivum (Augmentierung) oder einem anderen Pharmakon
  Bei **erektiler Dysfunktion** nach Ausschluss von Kontraindikationen **Gabe eines PDE5-Inhibitors** oder Alternativen (▶ 48.4.2). Für Sildenafil liegen die meisten Erfahrungen zur Wirksamkeit auch bei medikamentös induzierter erektiler Dysfunktion vor.
  Mirtazapin oder **Mianserin** in niedriger Dosis (7,5–15 mg/d); zu beiden Präparaten liegen positive Ergebnisse aus Fallberichten oder offenen Studien vor. Selektive 5-HT_3-Antagonisten sind nicht wirksam bei der Behandlung von SSRI-induzierten sexuellen Funktionsstörungen.
  Buspiron bis 60 mg/d; für die Wirksamkeit bei SSRI-induzierten sexuellen Funktionsstörungen liegen Ergebnisse aus offenen Studien vor.
  Bupropion zeigte zumindest in einer Studie als Add-on-Therapie eine positive Wirkung auf Libido, Erregung und Orgasmus bei SSRI-induzierten Störungen (Dosis 75–300 mg/d).
  Amantadin in einer Dosis von 50–100 mg/d; positive Fallberichte und offene Studie bei Männern; kein Wirksamkeitsnachweis in plazebokontrollierter Studie bei Frauen.
- **Umsetzen** (Präparatewechsel)
  Bei anhaltenden sexuellen Störungen unter Antidepressiva sollte ein Umsetzen auf Präparate mit geringerem diesbezüglichem Risiko erwogen werden, vorzugsweise **Mirtazapin** oder Moclobemid (bei einem Teil der Patienten wird dann allerdings nicht mehr der erwünschte antidepressive Effekt erreicht). Ein Wechsel innerhalb derselben Klasse ist prinzipiell möglich, aber nicht sehr Erfolg versprechend (außer Wechsel von Paroxetin auf einen anderen SSRI).

48

Sexuelle Funktionsstörungen unter Antipsychotika

Unter Antipsychotika sind sexuelle Störungen ebenfalls häufig (40–70%). Hierfür werden direkte D_2-antagonistische Wirkungen (z. B. auf das Reward-System) und die D_2-antagonistisch vermittelte Prolaktinerhöhung durch viele Antipsychotika verantwortlich gemacht.

Substanzklasse und sexuelle Funktionsstörungen

Während konventionelle hochpotente Antipsychotika und dosisabhängig **Risperidon**, selten Olanzapin, insbesondere aber **Sulpirid** und **Amisulprid** deutliche Prolaktinerhöhungen hervorrufen, sind Störungen von Libido, Erektion und Orgasmus auch bei Antipsychotika ohne **Prolaktinerhöhung** (*prolactin-sparing*) häufig.

Therapiemaßnahmen (Algorithmus)

Vergleichbar mit dem Vorgehen bei sexuellen Störungen unter Antidepressiva kann folgender Algorithmus vorgeschlagen werden, ohne dass seither eine empirische Prüfung erfolgt wäre (Benkert u. Hippius 2007):

- **Zuwarten und Beraten**
- **Dosisreduktion**
  Wenn psychopathologisch vertretbar, Versuch der Dosisreduktion unter engmaschigen Kontrollen (Relapse-Risiko!).
- **Umsetzen auf ein anderes atypisches Antipsychotikum** (ohne PRL-Erhöhung)
  Bei Therapie mit einem Antipsychotikum, das eine Prolaktinerhöhung bewirken kann, sollte bei Persistieren sexueller Funktionsstörungen oder beim Auftreten nicht tolerierbarer Störungen eine Umstellung auf ein atypisches Antipsychotikum ohne Prolaktinerhöhung (z. B. Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol, ggf. Clozapin) erwogen werden.
- **Zusätzliche Gabe eines Pharmakons zur Neutralisierung**
  Bei PRL-induzierten sexuellen Funktionsstörungen und der Notwendigkeit, das Antipsychotikum beizubehalten, wurden in Einzelfällen positive Effekte über eine Prolaktinsenkung mit niedrig dosierten **Dopaminagonisten** (z. B. Bromocriptin, Cabergolin, Amantadin) beschrieben; sie sind u. a. wegen der potenziell psychotogenen Wirkung nicht generell zu empfehlen. Bei nicht PRL-induzierten sexuellen Funktionsstörungen kann eine Zusatzmedikation mit einem PDE5-Inhibitor bei ED empfohlen werden. **Sildenafil** hat sich bei Erektionsstörungen unter antipsychotischer

Behandlung als wirksam erwiesen. Für niedrig dosiertes Mirtazapin liegen in dieser Indikation Einzelfallberichte vor.

48.5 Kombinationen von pharmakotherapeutischen und psychotherapeutischen Strategien

Eine potenziell wirksame pharmakologische Behandlung macht die psychotherapeutische Begleitung nicht überflüssig. Althof und Wieder (2004) argumentieren, dass die Rolle der Psychotherapie z. B. bei der Optimierung des Therapieerfolgs bei ED klarer denn je geworden ist. Als vier **Ziele der Psychotherapie** bei ED werden genannt:

1. Identifikation und Bearbeitung von möglichen Problemen im Umgang mit der Medikation (Compliance),
2. Reduktion und Bearbeitung der Versagensangst,
3. Erarbeiten von Kontextvariablen der sexuellen Aktivitäten,
4. Psychoedukation und ggf. kognitive Modifikation und Umstrukturierung von Haltungen und Vorurteilen (*sexual scripts*).

Psychotherapeutische Begleitung scheint die Compliance und damit die Wirksamkeit von medikamentösen Verfahren zu verbessern, andererseits können pharmakologisch erreichte Effekte positiv verstärkend wirken, die Motivation für eine Psychotherapie wecken, um den Erfolg zu stabilisieren und auszubauen, oder eine Psychotherapie manchmal erst ermöglichen.

Box

Die aktuellen Entwicklungen ermöglichen eine individuelle, d. h. auf die Bedürfnisse des einzelnen Betroffenen zugeschnittene Therapie sexueller Funktionsstörungen auch mit pharmakologischen Interventionen. Die Kombination mit psychotherapeutischen Methoden gilt nach wie vor als der Königsweg in der Behandlung von Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen (Jannini et al. 2002; Levine 2004).

Die weitere Forschung muss zeigen, ob auch für die Libido- und Orgasmusstörungen, insbesondere der Frau, sichere, wirksame, verträgliche und akzeptierte pharmakologische Behandlungen möglich werden. Die Verbesserung diagnostischer Kriterien scheint hierfür ebenfalls notwendig zu sein. In jedem Fall kann man davon ausgehen, dass die Behandlung sexueller Funktionsstörungen bei Männern und Frauen in Anbetracht der zentralen Stellung der Sexualität mit in aller Regel besserer Lebens- und Partnerschaftsqualität und letztlich erhöhter Lebenszufriedenheit verbunden ist.

Literatur

Althof SE, Wieder M (2004) Psychotherapy for erectile dysfunction: now more relevant than ever. Endocrine 23: 131–134

APA (American Psychiatric Association) (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, text revision. American Psychiatric Association, Washington, DC (deutsche Bearbeitung und Einführung von H. Saß, H-U. Wittchen, M. Zaudig, I. Houben (2003) Göttingen: Hogrefe)

Bachmann GA, Leiblum SR (2004) The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. Menopause 11: 120–130

Bancroft J (2005) The endocrinology of sexual arousal. J Endocrinol 186: 411–427

Benkert O, Hippius H (2007) Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Berman LA, Berman JR, Werbin T, Chabra S, Goldstein I (2001) The use of the Female Intervention Efficacy Index (FIEI) as an immediate outcome measure of medical intervention to treat female sexual dysfunction. J Sex Marital Ther 27: 427–433

Bogaert AF (2004) Asexuality: prevalence and associated factors in a national probability sample. J Sex Res 41: 279–287

Braun M, Sommer F, Lehmacher W, Raible A, Bondarenko B, Engelmann U (2004) Erectile dysfunction. Are interdisciplinary diagnosis and therapy necessary? Dtsch Med Wochenschr 129: 131–136

Briken P, Hill A, Berner W (2003) Pharmacotherapy of paraphilias with long-acting agonists of luteinizing hormone-releasing hormone: a systematic review. J Clin Psychiatry 64: 890–897

Burger HG (ed) (2000) Sex hormone replacement therapy. Springer, New York

Byers ES, Grenier G (2003) Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. Arch Sex Behav 32: 261–270

Cameron DR, Braunstein GD (2004) Androgen replacement therapy in women. Fertil Steril 82: 273–289

Dasgupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, Fowler CJ, Mikol DD (2004) Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. J Urol 171: 1189–1193

DeBoer BJ, Bots ML, Lycklama a Nijeholt AA, Moors JP, Piters HM, Verheij TJ (2004) Impact of various questionnaires on the prevalence of erectile dysfunction. The ENIGMA-study. Int J Impot Res 16: 214–219

Derouet H, Osterhage J, Sittinger H (2004) Erektile Funktionsstörungen. Epidemiologie, Physiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. Nervenarzt 75: 595–607

Ginzburg R, Wong Y, Fader JS (2005) Effect of bupropion on sexual dysfunction. Ann Pharmacother 39: 2096–2099

Govier F, Potempa AJ, Kaufman J, Denne J, Kovalenko P, Ahuja S (2003) A multicenter, randomized, double-blind, crossover study of patient preference for tadalafil 20 mg or sildenafil citrate 50 mg during initiation of treatment for erectile dysfunction. Clin Ther 25: 2709–2723

Hadley ME, Dorr RT (2006) Melanocortin peptide therapeutics: historical milestones, clinical studies and commercialization. Peptides 27: 921–930

Hartmann U, Heiser K, Ruffer-Hesse C, Kloth G (2002) Female sexual desire disorders: subtypes, classification, personality factors and new directions for treatment. World J Urol 20: 79–88

Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A (2002) Sexological approach to ejaculatory dysfunction. Int J Androl 25: 317–323

Jones le RA (2002) The use of validated questionnaires to assess female sexual dysfunction. World J Urol 20: 89–92

Kaye JA, Jick H (2003) Incidence of erectile dysfunction and characteristics of patients before and after the introduction of sildenafil in the United Kingdom: cross sectional study with comparison patients. Br Med J 326: 424–425

Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL (2002) Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. Perspect Psychiatr Care 38: 111–116

Kockott G (2000) Therapie von Sexualstörungen. In: Möller HJ (Hrsg), Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, S 944–973

Kraus C, Strohm K, Hill A, Habermann N, Berner W, Briken P (2007) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in the treatment of paraphilia. Fortschr Neurol Psychiatr 75: 351–356

Levine SB (2004) Erectile dysfunction: why drug therapy isn't always enough. Cleve Clin J Med 70: 241–246

Lisa R, Matthew JT, Keith H (2004) Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database Syst Rev 18: CD003382

Mayer M, Stief CG, Truss MC, Uckert S (2005) Phosphodiesterase inhibitors in female sexual dysfunction. World J Urol 23: 393–397

Mayor S (2004) Pfizer will not apply for a licence for sildenafil for women. Br Med J 328: 542

McKay D (2004) Nutrients and botanicals for erectile dysfunction: examining the evidence. Altern Med Rev 9: 4–16

McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, Manber R (2000) The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. J Sex Marital Ther 26: 25–40

Modell JG, May RS, Katholi CR (2000) Effect of bupropion-SR on orgasmic dysfunction in nondepressed subjects: a pilot study. J Sex Marital Ther 26: 231–240

Moynihan R (2003) The making of a disease: female sexual dysfunction. Br Med J 326: 45–47

Moynihan R (2004) FDA panel rejects testosterone patch for women on safety grounds. Br Med J 329: 1363

Müller-Oerlinghausen B, Ringel I (2002) Medikamente als Verursacher sexueller Dysfunktionen: Eine Analyse von Daten des deutschen Spontanerfassungssystems. Dt Ärztebl 99: A3108–A3114

Padma-Nathan H, Brown C, Fendl J, Salem S, Yeager J, Harningr R (2003) Efficacy and safety of topical alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder (FSAD): a double-blind, multicenter, randomized, and placebo-controlled clinical trial. J Sex Marital Ther 29: 329–344

Panjari M, Davis SR (2007) DHEA therapy for women: effect on sexual function and wellbeing. Hum Reprod Update 13: 239-248

Porst H (2003) Therapy of erectile dysfunction in 2005. Urologe A 42: 1330–1336

Porst H (2004) Erectile dysfunction. New drugs with special consideration of the PDE 5 inhibitors. Urologe A 43: 820–828

Pryor JL, Althof SE, Steidle C et al; Dapoxetine Study Group (2006) Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. Lancet 368: 929–937

Rosen RC, McKenna KE (2002) PDE5 inhibition and sexual response: pharmacological mechanisms and clinical outcomes. Annu Rev Sex Res 13: 36–88

Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A (1997) The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 49: 822–830

Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J (2004) Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. Clin Psychopharmacol 24: 339–342

Shifren JL (2004) The role of androgens in female sexual dysfunction. Mayo Clin Proc 79(4 Suppl): S19–S24

Simons JS, Carey MP (2001) Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research. Arch Sex Behav 30: 177–219

Sommer F, Engelmann U (2004) Future options for combination therapy in the management of erectile dysfunction in older men. Drugs Aging 21: 555–564

Valevski A, Modai I, Zbarski E, Zemishlany Z, Weizman A (1998) Effect of amantadine on sexual dysfunction in neuroleptic-treated male schizophrenic patients. Clin Neuropharmacol 21: 355–357

van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC (2006) Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs 66: 287–301

von Keitz A, Rajfer J, Segal S et al (2004) A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. Eur Urol 45: 499–507

Waldinger MD (2003) Towards evidence-based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. Int J Impot Res 15: 309–313

Waldinger MD (2004) Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. Br J Urol Int 93: 201–207

Waldinger MD (2007) Premature ejaculation: definition and drug treatment. Drugs 67: 547–568

Waldinger MD, Olivier B (2004) Utility of selective serotonin reuptake inhibitors in premature ejaculation. Curr Opin Investig Drugs 5: 743–747

Wang C, Cunningham G, Dobs A et al (2004) Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 89: 2085–2098

Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ (2007) Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study. Int J Urol 14: 331–335

WHO (1998) ICD-10, Kapitel V(F). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: Klinisch-diagnostische Leitlinien; herausgegeben von H. Dilling, W. Mombour, M.H. Schmidt (2004). Huber, Göttingen

Wright PJ (2006) Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. Int J Clin Pract 60: 967–975

49 Persönlichkeitsstörungen

Sabine C. Herpertz

49.1 Überblick

49.1.1 Zugrunde liegende Modellvorstellungen

Der pharmakologischen Forschung auf dem Gebiet der Persönlichkeitsstörungen standen zwei Modelle Pate: die Spektrumhypothese (Siever u. Davis 1991) sowie das Modell zur Neurobiologie von Temperamentsfaktoren von Cloninger und Mitarbeitern (1993).

Nach der **Spektrumhypothese** ist ein Kontinuum zwischen Cluster-A-Persönlichkeitsstörungen, kognitiver Desorganisation und schizophrenen Störungen anzunehmen. Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen können hinsichtlich der Kernmerkmale Impulsivität und affektive Instabilität sowohl auf einem Kontinuum mit Impulskontrollstörungen als auch mit affektiven Erkrankungen stehen. Cluster-C-Persönlichkeitsstörungen zeigen Übergänge zu den Angststörungen. Aus diesem Modell abgeleitete pharmakologische Interventionen beruhen auf der Wirksamkeit bei der entsprechenden Achse-I-Störung.

Nach dem **Modell von Cloninger** werden drei neurobiologisch verankerte **Temperamentsdimensionen** unterschieden:

49

- *novelty seeking* als Suche nach Neuem und Belohnung sowie Empfinden von Erregung und Lust bei der Darbietung unbekannter Reize wird in Zusammenhang mit dem dopaminergen Transmittersystem gestellt,
- *harm avoidance* als starkes Reagieren auf aversive Stimuli, Vermeidung von Strafe und Misserfolg in Zusammenhang mit dem serotonergen System und
- *reward dependence* als Orientierung an Belohnung, insbesondere sozialer Zustimmung in Zusammenhang mit dem noradrenergen System.

Dabei umfasst das Temperament basale psychologische Prozesse im emotionalen (emotionale Ansprechbarkeit), motorischen (individuelle Reaktionsschnelligkeit), vegetativen (autonome Reaktionsmuster wie elektrodermale Reagibilität) und attentionalen Bereich (Selbststeuerung) und wird als in hohem Maße genetisch fundiert betrachtet (Rothbart u. Bates 1998; Herpertz et al. 2003). Die von Cloninger angenommene spezifische genetische Fixierung von Temperamentsvariationen und monoaminergen Neurotransmittern konnte allerdings in dieser generellen Form nicht bestätigt werden. Entsprechende Untersuchungen zeigten beispielsweise keine Assoziation zwischen dem sog. S-Allel der 5-HTTLPR (*serotonin transporter-linked polymorphic region*) und seiner als genetisch determiniert konzipierten Temperamentsdimension Schadensvermeidung (Hamer et al. 1999).

49.1.2 Rolle der Transmittersysteme

Die Assoziation von Cloningers Temperamentsfunktionen mit bestimmten Transmittersystemen konnte dagegen zumindest zum Teil durch **Befunde am Tiermodell** gestützt werden. So konnte beim Primaten gezeigt werden, dass exploratives Verhalten, Verhaltensaktivierung auf Belohnungsreize hin, Extroversion sowie die Neigung zu positiver Affektivität vom basolateralen Kerngebiet der Amygdala und vom ventralen Striatum (Nucleus accumbens) und ihren **dopaminergen Projektionen** gesteuert wird. Dies ist konsistent mit pharmakologischen Befunden, die darauf verweisen, dass Dopaminagonisten Verhaltensaktivierung erleichtern, während Dopaminantagonisten exploratives Verhalten vermindern.

Diese präklinischen Befunde könnten Bedeutung für die Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen haben, denen zumindest in der Tendenz ein hohes Maß an *novelty seeking* gemein ist. Demgegenüber vermitteln **monoaminerge Projektionen** aus dem zentralen Amygdalakerngebiet auf den orbitalen präfrontalen Kortex und weiter auf die Inselregion, auf Hypothalamus, Hirnstammkerne sowie spinale Motoneurone Introversion, Verhaltenshemmung, Schadensvermeidung und negative Affektivität. Dieser Regelkreis konstituiert das Fight-flight-System, d. h., die Entdeckung bedrohlicher oder frustrierender Umweltreize führt zu einer Aktivierung von Hirnstammkernen, die zu entsprechenden motorischen Reaktionen der Aggression oder der Flucht führen. Danach wären Persönlichkeitsmerkmale bzw. Temperamentseigenschaften wie Ängstlichkeit, Verhaltenshemmung oder auch Schadensvermeidung, die insbesondere bei Cluster-C-, z. T. aber auch bei Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen vorkommen, vorzugsweise in monoaminergen Projektionen auf Hirnstammzellen und spinalen Motoneuronen repräsentiert und führten zu einer Aktivierung von autonomen und somatischen Angstreaktionen. Verbindungen zwischen Amygdala und präfrontalen Regionen könnten sich als neurofunktionelles Korrelat einer erhöhten selektiven Aufmerksamkeit für potenziell bedrohliche Stimuli herausstellen, wie man sie bei ängstlichen Persönlichkeiten findet. Neuere Befunde weisen zudem kortikal-subkortikalen dopaminergen Bahnen eine Bedeutung für das Gefühl von Kontrolle und Selbststeuerung zu.

Box

Die derzeitige Forschung konzentriert sich auf die interindividuelle Variabilität in der Funktion der in ▶ 49.1.2 genannten Hirnstrukturen und Transmittersysteme, die mit Unterschieden in basalen Persönlichkeits- bzw. Temperamentsdimensionen wie Extroversion vs. Introversion, exploratives Verhalten vs. Ängstlichkeit, positive vs. negative Affektivität assoziiert zu sein scheinen.

Abweichend oder auch weiterführend zu Cloningers Modell wird das **noradrenerge System** nach neueren Erkenntnissen weniger mit Abhängigkeit von sozialer Belohnung als mit der Reagibilität eines Individuums auf seine Umwelt in Zusammenhang gebracht. Hochreagible Menschen zeigen eine hohe noradrenerge Aktivität, während starkes Rückzugsverhalten mit einer geringen noradrenergen Aktivität einhergeht (Steinberg et al. 1995). Acetylcholin ist an der Regulierung der Stimmung beteiligt; hierzu finden sich allerdings erst vereinzelte Daten aus Populationen von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen. Nach Befunden von Tandon et al. (1993) führt Physiostigmingabe bei Normalprobanden zu Verhaltenshemmung, emotionaler Lethargie und Denkverlangsamung.

Schließlich scheinen **opioide Projektionen** höherer limbischer Areale auf den ventromedialen Hypothalamus mit sozialer Orientierung (Rothbart u. Bates 1998) und Verträglichkeit, *affiliativeness* bzw. Abhängigkeit (Panksepp 1986) oder auch Cloningers Dimension »Abhängigkeit von Belohnung« assoziiert zu sein. Nach Panksepp (1986) sind opioide hypothalamische Projektionen für sozial verträgliches, freundliches und unterstützendes Verhalten verantwortlich, indem sie aggressive Tendenzen supprimieren.

Bei der Regulierung des Sozialverhaltens sind bekanntermaßen auch geschlechtsabhängige Hormone und Modulatoren von Bedeutung. So spielt das Neuropeptid **Oxytozin** eine Schlüsselrolle im affiliativen Verhaltensstil der Säuger und wird bei den weiblichen Tieren unter dem Einfluss von Veränderungen in den Gonadotropinen mit Beginn der Adoleszenz vermehrt ausgeschüttet. Es bereitet die biologischen Voraussetzungen für verstärktes beziehungssuchendes Verhalten und letztlich den Boden für die Aufzucht der Nachkommenschaft. Demgegenüber geht mit der Pubertät männlicher Artgenossen eine vermehrte **Testosteronausschüttung** einher, die von Dominanzstreben und einer verstärkten Suche nach Aktivität und Unabhängigkeit begleitet wird.

49.1.3 Entwicklung der Psychopharmakologie der Persönlichkeitsstörungen

Lange wurden Psychopharmaka auf dem Gebiet der Persönlichkeitsstörungen (PS) nur in krisenhaften Zuspitzungen verabreicht, und die moderne psychopharmakologische Forschung steckt noch bis heute in ihren Kinderschuhen. Trotzdem wächst die Datenlage dazu, dass medikamentöse Interventionen einen bedeutsamen Pfeiler im Gesamtbehandlungsplan bei Patienten mit PS darstellen.

Die vergleichsweise langsame Entwicklung der Psychopharmakologie bei den PS liegt u. a. darin begründet, dass sich klinische Studien auf diesem Gebiet nicht unerheblichen **methodischen Problemen** ausgesetzt sehen. PS zeichnen sich per definitionem durch einen stabilen Zeitverlauf aus. Veränderungsmaße dürfen sich entsprechend nicht auf die PS selbst, sondern auf recht umschriebene dysfunktionale Reaktionsbereitschaften in den Bereichen Wahrnehmung, Kognition, Affektivität und Impulskontrolle beziehen. Die Zeitstabilität ist allerdings nicht uneingeschränkt gültig, zeigen PS doch in Longitudinalstudien ein weit größeres Maß an Flexibilität, Anpassungsfähigkeit und auch therapeutischer Veränderbarkeit, als das theoretische Konzept nahe legt. Zwar sind Persönlichkeitsmerkmale grundsätzlich überdauernd, der Grad ihrer Dysfunktionalität aber wechselt, z. B. in Abhängigkeit von situativen Bedingtheiten und Ansprüchen des jeweiligen Lebensabschnitts (Herpertz u. Saß 2002), im Rahmen von subklinischen oder auch manifesten depressiven Episoden und Angstsyndromen (Bronisch u. Klerman 1991) und nicht zuletzt im Zusammenhang mit therapeutischen Interventionen.

So häufen sich derzeit Überlegungen, PS zukünftig vergleichbar mit den psychiatrischen Erkrankungen im engeren Sinne auf Achse I zu kodifizieren, auf Achse II dagegen eine phänotypische Analyse von Persönlichkeitseigenschaften zu erfassen unabhängig davon, ob eine PS oder aber eine andere psychische Störung bei dem betroffenen Patienten diagnostiziert wurde (Livesley et al. 1998).

49.2 Gesamtbehandlungsplan

Die pharmakologische Behandlung stellt im Gesamtbehandlungsplan von Patienten mit PS nur einen und nicht den wichtigsten Baustein dar. Der Schwerpunkt wird vielmehr bei der großen Mehrzahl der Patienten in **störungsspezifischen psychotherapeutischen Ansätzen** liegen. In jedem Fall müssen pharmakologische Behandlungsversuche in eine funktionierende Arzt-Patient-Beziehung eingebettet sein, und mögliche Auswirkungen einer medikamentösen Behandlung auf die psychotherapeutische Beziehung und Selbstwirksamkeitserfahrungen des Patienten müssen Beachtung finden (Kapfhammer 2003).

Die Möglichkeit einer **medikamentösen Begleittherapie** sollte mit dem Patienten stets schon zu Behandlungsbeginn erwogen werden, und konkrete Beschwerden sollten als Zielsymptome identifiziert werden. Patienten sind über den Off-label-Charakter der Medikation als auch darüber aufzuklären, dass die empirische Datenlage zur Wirksamkeit begrenzt ist. Pharmakologische Interventionen sollten nur mit Vorsicht in Zeiten psychotherapeutischer Krisen eingeführt werden und dürfen keinesfalls an die Stelle einer gescheiterten Psychotherapie treten. Aufgrund der begrenzten empirischen Datenlage sind medikamentöse Behandlungsversuche über einen festge-

legten Zeitraum, z. B. drei Monate, durchzuführen und nur im Falle der überzeugenden Wirkung länger zu verabreichen. Bei Patienten mit schwierigen Behandlungsverläufen wird nicht selten zur Polypharmazie gegriffen, die allerdings selten von Erfolg gekrönt ist. Suchterzeugende Substanzen sollten nicht verschrieben werden, da viele PS (z. B. Borderline- und ängstlich-vermeidende PS) eine erhöhte Suchtgefährdung zeigen und es sich bei PS um lang dauernde Zustände handelt. Schließlich ist eine meist hohe Empfindlichkeit und Intoleranz gegenüber Nebenwirkungen bei dieser Patientengruppe in der Auswahl der Substanzen zu beachten.

49.3 Pharmakotherapie: allgemeine Therapieprinzipien

Auf dem Gebiet der PS lassen sich vier **psychopharmakologische Zugangswege** unterscheiden, die nicht exklusiv betrachtet werden dürfen, vielmehr Gemeinsamkeiten und Übergänge zeigen (Coccaro u. Siever 1995; Kapfhammer 2003):

1. Psychopharmaka zielen auf die PS an sich ab. Dieser Zugangsweg ist am nächsten zur klinischen Zielsetzung, die nicht nur einzelne Symptome, sondern das allgemeine Funktionsniveau verbessern will. Dieses Modell kann sich an der Spektrumvorstellung orientieren. Die Annahme einer schizophrenen Spektrumerkrankung kann durch eine Vielfalt von biologischen Befunden bei der schizotypischen PS als gesichert angesehen werden, andere Spektrumkonzepte sind empirisch nicht genügend belegt.
2. Psychopharmaka beeinflussen bestimmte Merkmale von PS, etwa kognitive Defizite, Verstimmungen und Stimmungsschwankungen, impulsives oder ängstliches Verhalten. Solche psychopathologischen Dimensionen sind im Vergleich mit Persönlichkeitsstörungskategorien mit biologischen Dysfunktionen enger assoziiert, die wiederum mit spezifischen Transmittersystemen in Zusammenhang gebracht werden können. Dieser Ansatz birgt jedoch die Gefahr einer Polypharmazie.
3. Psychopharmaka behandeln die mit einer PS assoziierten komorbiden Achse-I-Störungen, die den Verlauf und die Prognose der PS erschweren. Typische Komorbiditäten sind in Tab. 49.1 aufgeführt.
4. Psychopharmaka richten sich auf die Therapie von Komplikationen, insbesondere Suizidalität und Fremdaggressivität.

Die bisher vorliegenden psychopharmakologischen Studien sind in ihrer Anzahl begrenzt und lassen erst ansatzweise spezifische Behandlungsempfehlungen zu. Zu vielen PS sind bisher überhaupt keine Medikamentenstudien durchgeführt worden. Eine wachsende Anzahl von Untersuchungen richtet sich vorrangig auf die **Borderline-Persönlichkeitsstörung**, die inzwischen als die am besten biologisch beforschte PS angesehen werden kann. Im Weiteren finden sich eine relevante Datenlage bei der schizotypischen und erste Befunde bei der ängstlich-vermeidenden PS. Im Folgenden wird die empirische Studienlage unter besonderer Berücksichtigung von randomisiert plazobokontrollierten klinischen Studien unter Verweis auf die Evidenzgradeinteilung der *World Federation Society of Biological Psychiatry* (WFSBP) A–D dargestellt.

Tab. 49.1. Typische Komorbiditäten mit Achse-I-Störungen

PS	Komorbide Störungen
Cluster A	
Paranoide PS	Somatoforme Schmerzstörungen, Agoraphobie mit und ohne Panikstörung
Schizoide PS	*major depression*
Schizotypische PS	*major depression*
Cluster B	
Antisoziale PS	Substanzabusus
Borderline-PS	Bulimia nervosa, affektive Störungen, Substanzabusus, Angststörungen
Histrionische PS	Affektive, dissoziative, Somatisierungs-, Konversionsstörungen
Narzisstische PS	*major depression*
Cluster C	
Ängstlich-vermeidende PS	Angststörungen, affektive Störungen
Dependente PS	*major depression*
Zwanghafte PS	Affektive Störungen, Angststörungen, Anorexia nervosa

PS Persönlichkeitsstörung

49.3.1 Cluster A, insbesondere schizotypische Persönlichkeitsstörung

Das Persönlichkeitsstörungscluster A nach DSM IV beschreibt solche Individuen, die sich durch ein **sonderbares, exzentrisches Verhalten**, **interpersonelle Distanziertheit** sowie **flache emotionale Erlebnisfähigkeit** auszeichnen, im Einzelnen
- die paranoide,
- die schizoide und
- die schizotypische PS.

Empirische Daten zur Wirksamkeitsprüfung von Psychopharmaka liegen nur für die **schizotypische Persönlichkeitsstörung** vor. Dieses Persönlichkeitsstörungskonzept findet sich ausschließlich im amerikanischen Klassifika-

tionssystem und zeichnet sich durch hohe Ängstlichkeit im zwischenmenschlichen Kontakt mit fließenden Übergängen zu paranoiden Befürchtungen aus. Schizotypische Persönlichkeiten verfügen gewöhnlich nicht über die in einer Kultur oder in einem gesellschaftlichen Kontext üblichen sozialen Umgangsformen, sie wirken vielmehr sonderlingshaft, skurril oder eigenartig. Daneben zeigen schizotypische Persönlichkeiten auch Besonderheiten des Wahrnehmens und Denkens in unterschiedlichen Abstufungen, beispielsweise Störungen der Aufmerksamkeit, der selektiven Wahrnehmung und der Filterung von Reizen, Phänomene des kognitiven Gleitens, der vermehrten Beziehungssetzung durch eigentümliche Auswahl und Bewertung von Informationen.

Es dominiert eine vage, umständliche Sprechweise mit einer eigenwilligen, z. T. auch metaphorischen Wortwahl. Schizotypische Persönlichkeiten fallen nicht selten wegen magischer, esoterischer oder abwegiger Vorstellungen und Überzeugungen auf. Insgesamt erinnert die Symptomatik an schizophrene Positivsymptome (z. B. Beziehungsideen, ungewöhnliche Wahrnehmungserfahrungen, paranoide Vorstellungen) und Negativsymptome (z. B. vages, umständliches, stereotypes Denken, Anhedonie, Verarmung in Affekt und Ausdruck). Insgesamt hat die empirische Forschung eine Vielzahl von Befunden erbracht, die die (biologische) Nähe zur Schizophrenie nahe legen. Sowohl Familien- und Zwillingsuntersuchungen als auch Studien über schizophrene »Marker« aus der Schizophrenieforschung (Störungen der Augenfolgebewegungen, der Aufmerksamkeit und anderer kognitiver Funktionen sowie psychophysiologischer Reaktionsmaße) sprechen für eine enge Verwandtschaft mit schizophrenen Erkrankungen. Schließlich legen auch Befunde aus struktureller und funktioneller Bildgebung nahe, dass es sich bei der schizotypischen PS um eine **schizophrene Spektrumerkrankung** handelt. So wurde von schizotypischen Persönlichkeiten konsistent eine Verkleinerung temporaler Strukturen, insbesondere des superioren temporalen Gyrus berichtet (Wright et al. 2000). Demgegenüber konnten typische frontale atrophische Befunde, wie sie von schizophrenen Patienten bekannt und insbesondere mit deren Negativsymptomen assoziiert sind, bei Patienten mit schizotypischer PS nicht bestätigt werden. Bei der schizotypischen PS wurde zudem ein reduziertes striatales Volumen berichtet, welches das neuroanatomische Korrelat einer reduzierten dopaminergen Aktivität darstellen könnte (Levitt et al. 2002).

Abgeleitet von den schizophrenen Störungen sind in erster Linie **Antipsychotika** indiziert, zumal Studien von Siever und Davis (1991) auf eine Erhöhung von Homovanillinsäure in Liquor und Serum von schizotypischen Persönlichkeiten verweisen. Eine kürzlich publizierte Arbeit konnte die Verbesserung selektiven assoziativen Lernens in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe unter Haloperidol bei schizotypischen Persönlichkeiten nachweisen (Kopp et al. 2002). Drei offene Studien mit geringen Dosen konventioneller Antipsychotika wie Haloperidol und Thiothexenen zeigen Wirksamkeit, sind aber in ihrer Aussagekraft erheblich beeinträchtigt durch gemischte Populationen von sowohl schizotypischen als auch Borderline-Persönlichkeiten. Von Koenigsberg und Mitarbeitern (2003) wurde die einzige methodisch hochwertige doppelblind plazebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit von **Risperidon** berichtet. Dabei wies das atypische Antipsychotikum einen Effekt auf positive und negative Symptome der Störung auf. Eine 26 Wochen andauernde offene Studie mit flexibler Dosierung von Olanzapin zeigte bei den eingeschlossenen 11 Patienten Verbesserungen hinsichtlich der psychotischen und der depressiven Symptomatik als auch des allgemeinen Funktionsniveaus (Keshavan et al. 2004). Bezüglich der Anwendbarkeit von Antidepressiva bei der schizotypischen PS ist eine offene Studie mit Fluoxetin erwähnenswert, die eine Verbesserung zahlreicher Symptome berichtete, aber eine hohe Komorbidität mit der Borderline-Persönlichkeitsstörung aufwies (Markovitz et al. 1991).

Box

Bei der schizotypischen Persönlichkeitsstörung können sowohl für Negativ- als auch Positivsymptome in erster Linie atypische Antipsychotika empfohlen werden (Evidenzgrad C). Zusätzlich gibt es Hinweise aus offenen Studien für die Anwendbarkeit gering dosierter konventioneller Antipsychotika (Evidenzgrad D).

49.3.2 Cluster B, insbesondere Borderline-Persönlichkeitsstörung

Das Persönlichkeitsstörungscluster B nach DSM IV umfasst

- die Borderline-,
- die narzisstische,
- die histrionische und
- die antisoziale PS.

Gemeinsam ist diesem Cluster eine **defizitäre Impuls- und Aggressionsregulation**, die zu hoher Dysfunktionalität in den zwischenmenschlichen Beziehungen führt. Die im DSM IV im Weiteren als zentrales Merkmal genannte **affektive Instabilität** stellt sich als rasche, kurzwellige Stimmungsschwankungen dar.

Klinische Studien wurden bisher fast ausschließlich bei der **Borderline-Persönlichkeitsstörung** (BPS) durchgeführt; allerdings unterliegen sie gerade bei dieser Patientengruppe besonderen methodischen Schwierigkeiten. Die Symptomatik weist ganz erhebliche Fluktuationen auf (sog. stabile Instabilität), was die Bewertung von Behandlungsresultaten erschweren dürfte. Zudem wird bei

dieser PS übereinstimmend eine **hohe Plazeboansprechbarkeit** berichtet (Rinne et al. 2002), sodass die Aussagekraft der durchgehend positiven Behandlungsergebnisse in offenen Studien fraglich erscheint. Im Weiteren ist die Drop-out-Rate beträchtlich, nicht zuletzt wegen der Impulsivität und des mangelnden planerischen Verhaltens in dieser Patientengruppe.

Im klinischen Bild der BPS führen drei Symptomenkomplexe, die **Angriffspunkte für eine pharmakologische Behandlung** sein können:
- affektive Instabilität einschließlich erhöhter Angstbereitschaft,
- Impulskontrollstörung und
- dissoziative, pseudopsychotische Phänomene.

Die affektive Instabilität resultiert aus einer hohen affektiven Reagibilität, d. h., Borderline-Patienten reagieren auf schon geringe aversive Reize mit intensiven Affekterregungen. Diese Affekterregungen kommen einem aversiven Hyperarousal gleich und führen in äußerst aversive Spannungszustände hinein. Selbstschädigende Verhaltensweisen wie parasuizidale Handlungen, Selbstverletzungen, bulimische Ess-Brech-Attacken, episodische Alkohol- oder Drogenexzesse erfüllen die Kriterien einer Impulskontrollstörung und werden eingesetzt, die Spannungszustände zu lindern und letztlich aversive Affekte zu beenden. Damit stehen Affektdysregulation und Impulskontrollstörung in einem engen Zusammenhang. Im zeitlichen Umfeld von selbstschädigendem Verhalten treten gehäuft dissoziative Erlebnisweisen in Form von Depersonalisationserlebnissen, Zuständen verminderter Schmerzwahrnehmung oder auch Amnesien auf, und schließlich werden zuweilen auch halluzinatorische Phänomene berichtet, die allerdings als pseudopsychotische Erlebnisweisen zu klassifizieren sind, da der Charakter der Trugwahrnehmung präsent bleibt.

Der Einschluss psychotischer Symptome in den Merkmalskatalog der BPS, wie er im DSM IV erneut vorgenommen wurde, wird kontrovers diskutiert und könnte die Validität der Diagnose verschlechtern. Einigkeit besteht allerdings darüber, dass es sich bei der BPS um **keinen Übergangsbereich zu schizophrenen Erkrankungen** handelt, dieser vielmehr in der schizotypischen PS (gemäß DSM IV) bzw. in der ICD-Kategorie der schizotypen Störung abgebildet wird.

Klinische Studien beschränken sich weitgehend auf die BPS, lediglich bei antisozialen Persönlichkeiten mit impulsiv-aggressivem Verhalten wurde die Wirksamkeit von Psychopharmaka ebenfalls getestet, sie entspricht aber den Empfehlungen für die vergleichbaren Zielsymptome bei der BPS. Ob sich die Ergebnisse zur medikamentösen Beeinflussung der Affektstörung bei der BPS auf die Stimmungsschwankungen bei der histrionischen PS übertragen lassen, bleibt offen. Beim histrionischen, geltungsbedürftigen Menschen sind die wechselnden Stimmungen oberflächlicher Natur, sie entspringen einem dramatischen Affektausdruck und sind nicht getragen von überwältigend erlebten, bedrohlichen Affekten. Affektive Störungen bei narzisstischen Persönlichkeiten sind eng assoziiert mit Kränkungserlebnissen und entsprechen der typischen Symptomatik einer *major depression* (Herpertz u. Wenning 2003), weshalb hier die entsprechenden Therapierichtlinien anzuwenden sind.

Biologische Befunde bei Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen lassen am ehesten an Störungen im serotonergen, im noradrenergen sowie im cholinergen System denken. Dabei beschäftigte sich die Mehrzahl der bisherigen Studien mit den besonders problemträchtigen Persönlichkeitszügen der Impulsivität und Aggressivität, die in ihrem Zusammenhang mit **Dysfunktionen der zentralen serotonergen Funktion** untersucht wurden (Oquendo u. Mann 2000). Eine erniedrigte Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Liquor von depressiven Patienten nach vollendetem und anamnestisch bekanntem, teilweise Jahre zurückliegendem Suizidversuch wurde nicht nur bei Patienten mit depressiven Erkrankungen, sondern auch bei solchen mit PS gefunden (Coccaro et al. 1989).

Andere Befunde verwiesen auf eine reduzierte serotonerge Aktivität im Zentralnervensystem von persönlichkeitsgestörten Patienten mit anderen Formen autoaggressiven Verhaltens. So berichteten Simeon et al. (1992) über eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Schweregrad von Selbstverletzungsverhalten und der Anzahl von **Imipraminbindungsstellen** an Thrombozyten als Indikator präsynaptischer serotonerger Aktivität bei Patienten mit BPS und Herpertz et al. (1997) über eine inverse Korrelation der serotonergen Funktion, gemessen als Prolaktinkonzentration im Serum nach Gabe des Serotoninagonisten **D-Fenfluramin**, mit Impulsivität bei weiblichen Patienten mit autoaggressivem Verhalten. Ein Mangel an zentraler serotonerger Aktivität wurde auch bei Straftätern mit habituellem impulsiv-aggressivem Verhalten wiederholt berichtet (Virkkunen u. Linnoila 1993).

Neuere Bildgebungsbefunde bestätigen ebenfalls eine zentrale serotonerge Dysfunktion bei Borderline-Patienten sowie anderen persönlichkeitsgestörten Personen mit impulsiver Aggressivität. In einer PET-Untersuchung zeigten Probanden mit BPS eine geringere Antwort auf D-Fenfluramin als Kontrollen in präfrontalen Regionen, die als bedeutsam für die Verhaltenskontrolle angesehen werden (Soloff et al. 2000). Weitere Untersuchungen berichteten über eine geringere 5-HT-Synthese in kortikostriatalen Arealen (Leyton et al. 2001) sowie über eine verringerte Dichte an Serotonintransportern im anterioren Zingulum (Frankle et al. 2005). Genetische Studien weisen dem **Serotonintransportergen** eine wichtige Bedeutung in der Regulation von Angst, wahrscheinlich aber auch allgemeiner von emotionalem Arousal zu, da

das mit einer geringeren 5-HT-Transporterexpression einhergehende kurze Allel mit einer höheren Amygdalaaktivität assoziiert ist (Hariri et al. 2002). Diese Befunde sind insofern interessant für die BPS, als hier eine gesteigerte Amygdalaaktivität bei der Verarbeitung aversiven Bildmaterials berichtet wurde (Herpertz et al. 2001).

Zu den anderen Transmittersystemen liegen bei der BPS nur vereinzelte Daten vor. So konnten Steinberg et al. (1997) zeigen, dass **Physiostigmin** bei Patienten mit PS (10 von 34 erfüllten die Kriterien der BPS) depressive und dysphorische Stimmungsschwankungen erzeugt.

Im Gegensatz zu den wenigen klinischen Studien, die bisher bei der BPS durchgeführt wurden, finden Psychopharmaka breite Anwendung bei einer Störung, die aufgrund ihrer Prävalenz und ihrer hohen Behandlungsbedürftigkeit dem Gesundheitssystem erhebliche Kosten verursacht. Letztlich werden bei dieser Störung alle Substanzklassen in Abhängigkeit von der führenden Symptomatik verwendet. Um eine Polypharmazie zu vermeiden, sollte zunächst eine Substanz verabreicht und bei Unwirksamkeit auch wieder abgesetzt werden, bevor ein neuer medikamentöser Interventionsversuch gewählt wird. Im Folgenden soll gezeigt werden, der Einsatz welcher Substanzen eine empirisch gesicherte Basis hat.

Antidepressiva

Die Ausführungen stützen sich auf die in Tab. 49.2 zusammengetragenen Ergebnisse aus klinischen Studien. Dabei werden in erster Linie die Daten aus plazebo-

Tab. 49.2. Therapiestudien (ausschließlich RCTs) mit Antidepressiva bei Persönlichkeitsstörungen (insbesondere BPS)

Referenz	Probanden	N (Art der Studie)	Testmedikation	Resultat
Montgomery u. Montgomery (1982)	Patienten mit wiederholten Episoden suizidalen Verhaltens	58 (N = 30 mit BPS) RCT über 6 Monate	Mianserin vs. Plazebo	Kein signifikanter Unterschied
Soloff et al. (1986)	Stationäre Patienten mit BPS, schizotypischer PS oder kombinierter Störung	61 RCT	Amitryptilin (Trizyklikum) 148 mg, Haloperidol 7,2 mg	Haloperidol für Depression besser geeignet als Amitryptilin
Cowdry u. Gardner (1988)	BPS mit Verhaltensdysfunktion	12 RCT	Tranylcypromin (irreversibler MAOI) 40 mg/d im Durchschnitt	Bewirkte verglichen mit Trifluoperazin, Aprazolam, Carbamazepin und Plazebo die größten Verbesserungen der Stimmungslage
Salzmann et al. (1995)	BPS, leichte bis mittelschwere Ausprägung	22 RCT über 13 Wochen	Fluoxetin (SSRI) bis 60 mg	Signifikante Besserung von Wut, Aggression und Depression
Markovitz (1995)	BPS mit verschiedenen Achse-I- und Achse-II-Störungen	31 RCT über 14 Wochen	Fluoxetin (SSRI) 80 mg/d	Signifikante Besserung von Angst, Depression und allgemeinem Funktionsniveau, keine Besserung der Aggressivität
Coccaro et al. (1997)	PS mit impulsivem aggressiven Verhalten und Irritabilität, 33% davon mit BPS	40 RCT über 3 Monate	Fluoxetin (SSRI) 20–60 mg/d	Signifikante Abnahme der offenen verbalen und impulsiven Aggression und Irritabilität, kein Einfluss auf Selbstwahrnehmung von Aggression, Besserung des CGI-Scores, belegt keine Verminderung der auf andere gerichteten Aggression
Rinne et al. (2002)	Patientinnen mit BPS leichter bis schwerer Ausprägung, Ausschluss einer bipolaren Störung	38 RCT über 6 Wochen, 6 Wochen Half-Crossover-Design, 12 Wochen offenes Follow-up	Fluvoxamin (SSRI) 150 mg, im weiteren Verlauf bis max. 250 mg	Signifikante Abnahme der Stimmungsschwankungen, keine Änderung in Aggression und Impulsivität
Simpson et al. (2004)		25 (doppelblind, plazebokontrolliert) über 10–11 Wochen als *add-on* zu DBT	Fluoxetin (SSRI) 40 mg	Kein zusätzlicher Effekt durch Fluoxetin, aber begrenzte Aussage wegen zu kleiner Stichprobe

RCT randomzied controlled trial, *MAOI* Monoaminoxidasehemmer, *SSRI* selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer, *CGI Clinical Global Impressions*, *DBT* dialektisch-behaviorale Therapie

kontrollierten Doppelblindstudien berücksichtigt. Die z. T. aufgrund von fehlenden Doppelblindstudien ebenfalls berichteten Ergebnisse aus offenen Studien sind im Hinblick auf die hohe Plazeboansprechbarkeit dieser Patientengruppe nur zurückhaltend zu verwerten. Eine reichhaltige Anzahl von Einzelfallbeobachtungen findet in dieser Darstellung keine Berücksichtigung.

Unter den Antidepressiva am besten untersucht ist die Wirksamkeit von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (**SSRI**). Sie wurden vor dem Hintergrund einer Anzahl von Hinweisen auf eine serotonerge Dysfunktion bei Borderline-Patienten am häufigsten und auf methodisch höchstem Niveau untersucht. Vier plazebokontrollierte Doppelblindstudien (Salzmann et al. 1995; Markovitz u. Wagner 1995; Coccaro et al. 1997; Rinne et al. 2002) zeigen übereinstimmend eine Wirksamkeit von SSRI (**Fluoxetin** und **Fluvoxamin**), wobei die Ergebnisse inkonsistent im Hinblick auf die Wirksamkeit auf Zielsymptome sind. Während zwei Studien lediglich eine Besserung der affektiven Symptomatik berichten, geben die beiden anderen Studien auch einen Rückgang aggressiv-impulsiver Verhaltensweisen an. Die methodisch elaborierteste Studie (Repräsentativität der Stichprobe, statistische Kontrolle komorbider Achse-I-Störungen) konnte lediglich eine Abnahme von Stimmungsschwankungen, nicht aber eine Änderung in Aggression und Impulsivität nachweisen (Rinne et al. 2002). Die Verbesserung der affektiven Instabilität scheint dabei relativ unabhängig von einem antidepressiven Effekt zu sein, wie auch Borderline-Patienten bei vorliegender *major depression* nicht mit höherer Wahrscheinlichkeit auf Antidepressiva ansprechen als Patienten ohne begleitende Depression (Soloff et al. 1991). Schließlich scheint die Prävalenz einer begleitenden *major depression* bei der BPS überschätzt zu werden und z. T. einem diagnostischen Artefakt zu entsprechen.

Ob Antidepressiva mit einem dualen Wirkprinzip, sog. selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (**SNRI**) eine ähnliche Wirksamkeit haben, bleibt auf der Datenbasis lediglich einer offenen Studie (Markovitz u. Wagner 1995) unklar; die zusätzliche Beeinflussung des noradrenergen Systems könnte allerdings Vorteile für eine günstige Beeinflussung der maladaptiven Umweltreagibilität von Borderline-Patienten haben. Schließlich kommen irreversible Monoaminoxidaseinhibitoren (**MAOI**) im angloamerikanischen Sprachraum bei Patienten mit BPS recht verbreitet zur Anwendung. So berichteten Cowdry und Gardner (1988) über eine gute Wirksamkeit von **Tranylcypromin** auf die affektive Symptomatik in einer kontrollierten Studie bei Borderline-Patienten, die auch die Kriterien einer hysteroiden Dysphorie erfüllten. Ähnliche Ergebnisse berichteten Soloff et al. (1993) von einer Studie an Borderline-Patienten, die eine atypische Depression zeigten.

49

Box

Die Gabe von Antidepressiva, und hier vor allem SSRI, ist bei führender affektiver Symptomatik mit depressiver Verstimmung, Angst und Stimmungsschwankungen zu empfehlen, wobei ausschließlich kleine Stichproben eingeschlossen wurden (Evidenzgrad C). Es sind zudem Hinweise auf die Anwendbarkeit von irreversiblen MAOI gegeben, die angesichts der hohen toxischen Potenz aber nur sehr eingeschränkt anwendbar sind. Es gibt keine empirischen Belege für die Wirkung von Antidepressiva auf weitere, häufig von BPS-Patienten beklagte affektive Symptome, wie Angst vor Verlassenwerden, chronische Dysphorie sowie Langeweile und Leere.

Antipsychotika

Die Ausführungen gehen insbesondere auf die in Tab. 49.3 im Überblick gezeigten Ergebnisse aus klinischen Studien zurück. Bis heute ist der Einsatz von **konventionellen Antipsychotika** im klinischen Alltag bei Patienten mit BPS noch verbreitet. Dies liegt nicht zuletzt an Studien aus den 1980-er Jahren (Montogomery u. Montgomery 1982; Goldberg et al. 1986; Cowdry u. Gardner 1988), bei denen sich Antipsychotika in niedriger Dosierung als überlegen gegenüber Plazebo erwiesen. Zu diesen Studien ist allerdings zu beachten, dass die Persönlichkeitsdiagnostik z. T. nicht auf den Kriterien von DSM III/IV beruhte, v. a. die Berücksichtigung von paranoiden Symptomen das Risiko einer Vermischung von BPS und schizotypischer PS barg, und zwei der drei Studien nicht nur Patienten mit BPS, sondern auch mit anderen Persönlichkeitsstörungen einschlossen. So konnte eine methodisch überzeugende Studie von Soloff et al. aus dem Jahr 1993 keine Wirksamkeit von Haloperidol in niedriger Dosierung im Vergleich zu Plazebo nachweisen.

Atypische Antipsychotika könnten nicht nur im Hinblick auf ihr Nebenwirkungsprofil konventionellen Antipsychotika überlegen sein, da sie eine serotonerge Rezeptorblockade zusätzlich zur Blockierung von Dopaminrezeptoren zeigen. Letztere könnte zu verringertem explorativem Verhalten und Verhaltensaktivierung auf Belohnungsreize führen und somit eine Abnahme impulsiven und (auto)aggressiven Verhaltens erleichtern. Die 5-HT_{2A}- und z. T. auch die 5-HT_{2C}-Rezeptorblockade werden über eine antiaggressive/antiimpulsive Wirkung hinaus mit einer stimmungsregulierenden Wirkung in Zusammenhang gebracht.

Klinische Studien mit atypischen Antipsychotika, die ausreichend große Stichproben rekrutierten, schließen bisher fünf doppelblinde, plazebokontrollierte Studien mit **Olanzapin** (Zanarini u. Frankenburg 2001, 2004; Bogenschutz u. Nurnberg 2004; Soler et al. 2005) sowie eine mit **Aripiprazol** (Nickel et al. 2006) ein, die eine signifi-

Tab. 49.3. Therapiestudien (ausschließlich RCTs) mit Antipsychotika bei Persönlichkeitsstörungen (insbesondere BPS)

Referenz	Probanden	n (Art der Studie)	Testmedikation	Resultat
Goldberg et al. (1986)	BPS N = 17, paranoide PS N = 13, schizoide PS N = 20	50 RCT	Thioridazin 5–40 mg, 8,7 mg im Durchschnitt	Signifikante Überlegenheit von Thioridazin für Wahn, Selbstbezogenheit, psychotisches Verhalten und Zwangssymptomatik, aber nicht für Depression, Wut oder Feindseligkeit
Cowdry u. Gardner (1988)	BPS, alle mit gestörter Verhaltenskontrolle	16 RCT	Trifluoperazin im Mittel 7,8 mg (von 7 Probanden drei Wochen lang eingenommen)	Trifluoperazin schlecht verträglich, aber signifikant verbesserte Verhaltenskontrolle, Angst und Depression
Soloff et al. (1989)	BPS	90	Haloperidol 4–16 mg vs. Amitriptylin 100–175 mg vs. Plazebo	Signifikante Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus, von Feindseligkeit, schizotypischen und impulsiven Symptomen
Soloff et al. (1993) Cornelius et al. (1993)	Konsekutiv aufgenommene Patienten mit BPS	36 38 34 RCT und gegen irrev. MAOI	Haloperidol < 6 mg/d Phenelzin < 90 mg/d Plazebo	Haloperidol und Plazebo schlechter als Phenelzin gegen Depression, Wut, Feindseligkeit und Angst bei 5-wöchiger Anwendung, hohe Drop-out-Rate von 64% bei 16-wöchiger antipsychotischer Anwendung, nur geringe Langzeitwirkung von Phenelzin
Zanarini u. Frankenburg (2001)	Patientinnen mit BPS	19 RCT	Olanzapin (von 10 Patienten über 6 Monate eingenommen)	Signifikante Reduktion von Angst, Paranoia, Wut und interpersoneller Sensitivität, keine Besserung der Depression
Bogenschutz u. Nurnberg (2004)	Patientinnen mit BPS ohne Komorbidität mit Depression, bipolarer oder psychotischer Störung	40 RCT	Olanzapin 6,9 mg im Durchschnitt über 12 Wochen	Signifikante Verbesserung der BPS-Psychopathologie (ES = .77) mit Wirkung auf Ärger, aber ohne Wirkung auf psychoseähnliche Symptome, Depression, Angst und Aggressivität
Zanarini et al. (2004)	Patientinnen mit BPS ohne Komorbidität mit Depression, bipolarer oder psychotischer Störung	45 RCT	Olanzapin 3,3 mg im Durchschnitt über 8 Wochen vs. Fluoxetin 15 mg vs. Olanzapin + Fluoxetin	Überlegenheit der Olanzapin-Monotherapie und der Kombination gegenüber Fluoxetin-Monotherapie in Bezug auf Dysphorie und impulsive Aggressivität
Soler et al. (2005)	Patientinnen mit BPS ohne instabile Achse-I-Störung	60 RCT	Olanzapin + DBT vs. Olanzapin + DBT	Signifikante Überlegenheit der Kombination in Bezug auf Depression, Angst, impulsiv-aggressives Verhalten, Trend zur Signifikanz bzgl. Selbstverletzungsverhalten
Nickel et al. (2006, 2007)	Patienten mit BPS, keine Komorbidität mit Schizophrenie	57 Akutphase 52 Erhaltungstherapie RCT	Aripripazol 15 mg/d	Verbesserung im SCL-90, Rückgang von Depression, Angst, Ärger in Akut- und Erhaltungsphase

Abkürzungen Tab. 49.2

kante Reduktion von Wut, impulsivem Verhalten, interpersoneller Sensitivität, und z. T. von Depression nachweisen konnten. Zudem liegen inzwischen zehn offene Studien von durchweg geringer Stichprobengröße zur Anwendung atypischer Antipsychotika bei der BPS vor. Sie berichten v. a. über die Wirksamkeit von **Clozapin** und **Quetiapin**; zu Risperidon und Ziprasidon liegt jeweils eine Studie mit positivem Ergebnis vor.

Hinsichtlich des **Nebenwirkungsspektrums** ist bei der Anwendung potenziell gewichtssteigernder Medikamente zu berücksichtigen, dass zwischen einem Drittel und der Hälfte der Borderline-Patienten die Kriterien einer Essstörung als Lebenszeitdiagnose (v. a. Bulimia nervosa) erfüllen (Lieb et al. 2004). Zudem leidet eine hohe Zahl der Patienten an Übergewicht (Frankenburg u. Zanarini 2006).

Box

Insgesamt kann bei einer Symptomatik mit im Vordergrund stehender Impulsivität und Autoaggression als auch bei kognitiv-perzeptueller Dysfunktion die Gabe von atypischen Antipsychotika als Mittel der ersten Wahl angesehen werden (Evidenzgrad B).

Mood stabilizer

Aufgrund der in der Borderline-Symptomatik führenden Merkmale der mangelnden Verhaltenskontrolle und der Stimmungslabilität sind *mood stabilizer* von Anfang an bei dieser Gruppe zur Anwendung gekommen. Die wichtigsten Ergebnisse aus kontrollierten Studien sind in ◻ Tab. 49.4 zusammengestellt. Eine Anzahl von kontrollierten Studien mit **Lithium** wurden bereits in den 1970-er Jahren durchgeführt, die eine Wirksamkeit sowohl gegenüber Stimmungsschwankungen (Rifkin et al. 1972) als auch gegenüber impulsiver Aggressivität (Sheard et al. 1976) zeigten. **Carbamazepin** wurde in einer Studie von Cowdry und Gardner (1988) als wirksam in der Behandlung von impulsiven Verhaltensproblemen beurteilt; andere konnten dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigen. **Valproat** wurde in zwei kontrollierten Studien (Frankenburg u. Zanarini 2002; Hollander et al. 2003) als wirksam auf Ärger, Aggression und Reizbarkeit berichtet, während eine dritte kontrollierte Studie keine überzeugenden Befunde (Hollander et al. 2001) zeigte. In einer der beiden positiven Studien (Frankenburg u. Zanarini 2002) wiesen

◻ **Tab. 49.4.** Therapiestudien (ausschließlich RCTs) mit *mood stabilizers* bei Persönlichkeitsstörungen (insbesondere BPS)

Referenz	Probanden	N Art der Studie	Testmedikation	Ergebnisse
Cowdry u. Gardner (1988)	BPS mit Verhaltensdysfunktion	12 RCT	Carbamazepin 820 mg/d	Signifikante Verbesserung der Verhaltenskontrolle und des allgemeinen Funktionsniveaus
De la Fuente u. Lotstra (1994)	BPS keine Komorbidität	20 RCT über 41/2 Wochen	Carbamazepin 6,44–7,07 µg/ml durchschnittlicher Serumspiegel	Kein signifikanter Effekt
Hollander et al. (2001)	BPS Ausschluss von psychotischen und bipolaren Störungen, Ausschluss einer derzeitigen Depression	21 RCT über 10 Wochen	Valproat 80 µg/ml (durchschnittlicher Serumspiegel)	Kein eindeutiger Effekt bei hoher Abbrecherquote
Frankenburg u. Zanarini (2002)	Patientinnen mit BPS mit komorbider bipolarer Störung, Ausschluss einer *major depression*	30 RCT über 28 Wochen	Valproat 50–100 µg/ml (durchschnittlicher Serumspiegel)	Signifikante Verbesserung von Ärger/Feindseligkeit, interpersoneller Sensitivität und Aggression, kein Effekt auf Depression hohe Abbrecherquote
Hollander et al. (2003, 2005)	Cluster-B-PS mit impulsiver Aggression (davon 52 BPS) Ausschluss von bipolarer Störung I und II sowie derzeitiger *major depression*	96 RCT über 12 Wochen	Valproat 80–120 µg/ml (durchschnittlicher Serumspiegel)	Signifikante Reduktion von Aggression, Reizbarkeit und Depression, Effekt höher bei solchen mit hoher Impulsivität
Tritt (2005)	Patientinnen mit BPS Ausschluss von bipolarer Störung und *major depression*	27 RCT über 8 Wochen	Lamotrigin aufdosiert bis 200 mg/g	Signifikante Reduktion von Ärger (auf allen STAXI-Skalen außer anger-in)
Nickel et al. (2004)	Patientinnen mit BPS Ausschluss von bipolarer Störung und *major depression*	31 RCT über 8 Wochen	Topiramat aufdosiert bis 250 mg/d	Signifikante Reduktion von Ärger (auf allen STAXI-Skalen außer anger-in)
Nickel et al. (2005)	Männliche Patienten mit BPS Ausschluss von bipolarer Störung und *major depression*	42 RCT über 8 Wochen	Topiramat aufdosiert bis 250 mg/d	Signifikante Reduktion von Ärger (auf allen STAXI-Skalen außer anger-in)
Loew et al. (2006)	Patientinnen mit BPS Kein Ausschluss affektiver Störungen	56 RCT über 10 Wochen	Topiramat aufdosiert bis 200 mg/d	Signifikante Reduktion von Somatisierung, interpersoneller Sensitivität, Angst, Feindseligkeit, phobischer Angst, allg. Funktionsniveau (SCL-90-Subskalen)

STAXI State-Trait-Ärgerausdrucksinventar, *SCL-90* Symptom-Checkliste von Derogatis; weitere Abkürzungen ◻ Tab. 49.2

allerdings alle Patientinnen eine komorbide bipolare Störung auf. Inwieweit das gleichzeitige Vorliegen einer Bipolar-II-Störung Voraussetzung für die Ansprechbarkeit auf Valproat ist, müsste in einer entsprechenden Vergleichsstudie von Patienten mit und ohne Komorbidität geprüft werden. **Topiramat** erwies sich in Studien bei Männern und Frauen mit BPS als wirksam in der Reduktion von Ärger, in einer dritten Studie konnte auch eine Verbesserung der allgemeinen Psychopathologie nachgewiesen werden (Nickel et al. 2004, 2005; Loew et al. 2006). Schließlich wurde auch für **Lamotrigin** eine Wirksamkeit auf Ärger berichtet (Tritt et al. 2005).

Box

Es gibt Hinweise auf die Wirksamkeit von Valproat, Topiramat und Lamotrigin auf Ärger und impulsive Aggressivität (jeweils Evidenzgrad C), zumindest in der Akutbehandlung. Lediglich für Valproat kann auf eine Studiendauer von sechs Monaten zurückgeblickt werden. Die Studien zur Wirksamkeit von Lithium aus den 1970-er Jahren beruhen hinsichtlich der Patientenrekrutierung nicht auf der Anwendung aktueller diagnostischer Kriterien, scheinen aber dennoch einen validen Hinweis auf die Wirksamkeit dieser Substanz bei Stimmungsschwankungen und impulsiver Aggressivität zu bieten; auch der gesicherte antisuizidale Effekt von Lithium ist in diesem Zusammenhang zu diskutieren. In der Anwendbarkeit einschränkend könnte sich dagegen die recht hohe toxische Potenz von Lithium im Falle mangelnder Compliance und suizidaler Drohungen auswirken.

Weitere Substanzklassen

Trotz der viel versprechenden Ergebnisse aus offenen Studien (Roth et al. 1996; Bohus et al. 1999) ist die Wirksamkeit von **Opiatantagonisten** in kontrollierten Designs bisher nicht gezeigt worden. Behandlungsversuche mit dieser Substanzklasse gehen auf die Beobachtung zurück, dass selbstschädigendes Verhalten, insbesondere Selbstverletzungen, nicht selten in Zuständen dissoziativen Erlebens auftreten. Der Versuch der Gabe von Opiatantagonisten steht im Zusammenhang mit der Annahme einer starken Aktivierung des endogenen Opiatsystems während Dissoziation.

Die verbreitete Gabe von **Benzodiazepinen** bei Patienten mit Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen ist nicht nur wegen des Suchtpotenzials problematisch. So berichteten Cowdry und Gardner (1988) aus ihrer doppelblinden, plazebokontrollierten Crossover-Studie eine Zunahme von Suizidalität und eine gravierende Senkung der Verhaltenskontrolle unter **Alprazolam** bei Patienten mit BPS, hysteroider Dysphorie und selbstschädigendem Verhalten. Schließlich ist eine Kombination von stark anxiolytischen Substanzen und kognitiver Verhaltenstherapie kaum denkbar, da die Patienten nicht lernen, der hohen emotionalen Reagibilität auf der Grundlage erlernter Skills entgegenzuwirken.

In den letzten Jahren wird **Methylphenidat** bei der Gruppe von Borderline-Patienten eingesetzt, die komorbid an einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung leiden. Diese Gruppe dominiert durch hohe Impulsivität und affektive Labilität. Klinische Studien zu dieser Indikation stehen nicht nur für Methylphenidat, sondern auch für Atomoxetin aus. Allerdings gibt es eine ältere Fallbeobachtung an zwei Patienten mit BPS unter verblindeten Bedingungen, die nach i.v.-Gabe von Methylphenidat eine Zunahme dysphorischer Episoden berichtete (Lucas et al. 1987).

49.3.3 Cluster C, insbesondere ängstlich-vermeidende Persönlichkeitsstörung

Zum Cluster C werden jene PS gezählt, die sich als **ängstlich**, **furchtsam** oder auch **asthenisch** im Sinne von K. Schneider (1923) beschreiben lassen; hierzu zählen
- die ängstlich-vermeidende,
- die dependente und
- die zwanghafte PS.

Gesicherte psychopharmakologische Befunde betreffen ausschließlich die **ängstlich-vermeidende PS**, die sich durch ein ausgeprägtes Vermeidungsverhalten in sozialen Situationen, ständige Anspannung und massive Ängste vor Ablehnung, Kritik, Missbilligung oder Zurückweisung durch andere auszeichnet. Auf der kognitiven Ebene weisen die Patienten ein negatives Selbstbild auf, welches sich durch die hartnäckige Überzeugung beschreiben lässt, sozial unbeholfen, unattraktiv und minderwertig zu sein. Dabei schließen die klinischen Studien nicht Patienten mit ängstlich-vermeidender PS, sondern solche mit **sozialer Phobie** ein; beide Störungsgruppen – zumindest wenn es sich um den **generalisierten Subtyp** der Sozialphobie handelt – unterscheiden sich aber hauptsächlich in der Schwere der psychischen Auffälligkeiten, während die Symptome so weit überlappen, dass bei den meisten Patienten formal beide Diagnosen vergeben werden können (Dolan-Sewell et al. 2001).

Hinsichtlich kontrollierter Studien, 15 an der Zahl, zeichnet sich eine eindeutige Besserung unter Gabe von **SSRI** ab, wobei die meisten Beobachtungen mit Paroxetin, aber auch Studien mit Fluvoxamin, Escitalopram, Sertralin und Fluoxetin bei Patienten mit dem generalisierten Subtyp durchgeführt wurden. In ◘ Tab. 49.5 werden wegen der hohen Zahl vorliegender Studien nur einige in der Fragestellung besonders wichtige oder methodisch sorgfältige Studien – meist beim generalisierten Subtyp – zusammengefasst. Die Ansprechrate wird zwischen 42,9

Tab. 49.5. Auswahl von Therapiestudien (ausschließlich RCTs) bei Patienten mit (generalisierter) sozialer Phobie

Referenz	Probanden	N (Art der Studie)	Testmedikation	Resultat
Versiani et al. (1992)	Soziale Phobie	78 RCT über 16 Wochen	Phenelzin (irreversibler MAOI) Moclobemid (reversibler MAOI)	Ansprechrate 82% in der Moclobemid- und 91% in der Phenelzin-Gruppe
Schneier et al. (1998)	Soziale Phobie	77 RCT über 8 Wochen	Moclobemid (reversibler MAOI)	Ansprechrate 17,5% vs. 13,5% in der Plazebogruppe (nicht signifikant); aber Überlegenheit in 10 Zielsymptomen
Stein et al. (1998)	Soziale Phobie, generalisierter Subtyp	183 RCT über 11 Wochen	Paroxetin (SSRI) 20–50 mg	Ansprechrate 55% gegenüber 23,9% in der Plazebogruppe
Stein et al. (2001b)	Soziale Phobie, generalisierter Subtyp	14 plazebokontrolliert, Crossover-Design über 10 Wochen	5 mg Pindolol (β-Blocker) adjuvant zu variabler Paroxetindosis	Kein signifikanter Unterschied
Allgulander et al. (2004)	Soziale Phobie generalisierter Subtyp	434 RCT und gegen SSRI über 12 Wochen	Venlafaxin (SNRI) 75–225 mg vs. Paroxetin 20–50 mg vs. Plazebo	Signifikante Reduktion der Sozialangst und des sozialen Funktionsniveaus gegenüber Plazebo, gleiche Wirksamkeit wie Paroxetin Ansprechrate 69% unter Venlafaxin, 66% unter Paroxetin und 36% Plazebo
Kasper et al. (2005)	Soziale Phobie generalisierter Subtyp	358 RCT über 12 Wochen	Escitalopram (SSRI) 10–20 mg	Signifikante Reduktion der Sozialangst und des sozialen Funktionsniveaus gegenüber Plazebo Ansprechrate 54% vs. 39% in der Plazebogruppe
Liebowitz et al. (2005)	Soziale Phobie generalisierter Subtyp	271 RCT über 12 Wochen	Venlafaxin (SNRI) 75–225 mg	Signifikante Reduktion der Sozialangst und des sozialen Funktionsniveaus Ansprechrate 44% (vs. 30% in der Plazebogruppe)
Liebowitz et al. (2005)	Soziale Phobie generalisierter Subtyp	413 RCT und gegen SSRI über 12 Wochen	Venlafaxin (SNRI) 75–225 mg, durchschnittlich 201,7 mg Paroxetin 20–50 mg, durchschnittlich 46 mg	Signifikante Reduktion der Sozialangst und des sozialen Funktionsniveaus gegenüber Plazebo, gleiche Wirksamkeit wie Paroxetin Ansprechrate 56% unter Venlafaxin, 62,5% unter Paroxetin und 36,1% in der Plazebogruppe
Stein et al. (2005)	Soziale Phobie generalisierter Subtyp	386 RCT über 24 Wochen	Venlafaxin (SNRI) 75 mg oder 150–225 mg	Signifikante Reduktion der Sozialangst und des sozialen Funktionsniveaus unter beiden Dosierungen Ansprechrate 58% (vs. 33% in der Plazebogruppe) Verbesserung anhaltend unter 24 Wochen
Montgomery et al. (2005)	Soziale Phobie generalisierter Subtyp	517 RCT über 24 Wochen	Escitalopram (SSRI) 10–20 mg	Seltenerer Rückfall (22% vs. 50% in der Plazebogruppe)

SNRI selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, weitere Abkürzungen Tab. 49.2

49

(Stein et al. 1999) und 70,5 (Allgulander 1999) angegeben, eine Metaanalyse gab sehr unterschiedliche Effektstärken zwischen –0,029 und 1,214 auf der *Liebowith Social Anxiety Scale* an (Hedges et al. 2006). Das soziale Funktionsniveau konnte durchweg verbessert werden. Eine vergleichbare Wirksamkeit kann auch **Venlafaxin** bescheinigt werden; in den fünf vorliegenden RCTs wurden Ansprechraten zwischen 44% und 69% berichtet, bei einer Plazeboansprechrate von 30%. Ein Langzeiteffekt ist für Paroxetin, Escitalopram und Venlafaxin über sechs Monate gesichert, und eine präventive Potenz wurde für Paroxetin und Escitalopram im Sinne der Senkung von Rückfällen in einem 24-Wochen-Zeitraum berichtet (Stein et al. 2001a; Montgomery et al. 2005). Eine signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo war auch unter dem MAOI **Phenelzin** feststellbar, und auch von reversiblen MAOI wie **Moclobemid** zu erwarten. Ein zusätzlicher Effekt durch β-Blocker bestätigte sich nicht.

Klinische Studien bei der **dependenten und zwanghaften PS** stehen aus. Von Interesse sind Berichte, die auf eine Verschlechterung der Behandlungsprognose bei Patienten mit depressiver Episode verweisen, die eine komorbide Cluster-C-Persönlichkeitsstörung aufweisen (Shea et al. 1990; Ekselius u. von Knorring 1998). Allerdings zeigten Ansseau et al. (1991), dass eine zwanghafte PS auch ein Positivprädiktor für das Ansprechen der depressiven Symptomatik auf eine SSRI-Behandlung sein kann.

Box

Insgesamt ist festzustellen, dass auf dem Gebiet der Cluster-C-Persönlichkeitsstörungen eine pharmakologische Behandlung lediglich bei der ängstlich-vermeidenden PS – und dies auch nur im Analogieschluss zur generalisierten sozialen Phobie – evidenzbasiert (Evidenzniveau A) erfolgen kann.

49.4 Kombination Pharmakotherapie mit Psycho-und Soziotherapie

Im klinischen Alltag kommt bei Patienten mit PS häufig eine kombinierte Behandlung aus Psychopharmakotherapie und Psychotherapie zur Anwendung. Bei der BPS liegen inzwischen zwei Studien vor, die einen zusätzlichen Effekt von Psychopharmaka bei laufender psychotherapeutischer Behandlung untersuchten. Ein zusätzlicher Effekt konnte für Olanzapin, nicht aber für Fluoxetin aufgezeigt werden, wobei die Studie zu Fluoxetin wahrscheinlich eine zu geringe Stichprobengröße aufwies (Herpertz et al., *WFSBP Guidelines*, in Vorbereitung). Studien zur Kombinationsbehandlung bei der ängstlich-vermeidenden PS weisen darauf hin, dass weniger der Effekt der Akutbehandlung erhöht als vielmehr die Behandlungsdauer (durch das Pharmakon) herabgesetzt und die Langzeitprognose (durch Psychotherapie) verbessert bzw. die Rezidivgefahr gemindert werden kann. Hier sind intensivierte Forschungsbemühungen dringend erforderlich, und zukünftige Studien sollten auch darauf abzielen, Prädiktoren für die Ansprechbarkeit auf pharmakologische oder medikamentöse Behandlung zu identifizieren.

Literatur

Allgulander C (1999) Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. Acta Psychiatr Scand 100: 193–198
Allgulander C, Mangano R, Zhang J, Dahl AA, lepola U, Sjodin I, Emilien G; SAD 388 Study Group (2004) Efficacy of venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. Hum Psychopharmacol 19: 387–396
Ansseau M, Troisfontaines B, Papart P, Von Frenckell R (1991) Compulsive personality as predictor of response to serotonergic antidepressants. Br Med J 303: 760–761
Bogenschutz MP, Nurnberg H (2004) Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 65: 104–109
Bohus M, Stieglitz RD, Fiedler P, Berger M (1999) Persönlichkeitsstörungen. In: Berger M (Hrsg) Psychiatrie und Psychotherapie. Urban & Schwarzenberg, München, S 771–846
Bronisch T, Klerman GL (1991) Personality functioning: change and stability in relationship to symptoms and psychopathology. J Personal Disord 5: 307–318
Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR (1993) A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 50: 975–990
Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM et al (1989) Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Arch Gen Psychiatry 46: 587–599
Coccaro EF, Siever LJ (1995) The neuropsychopharmacology of personality disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) Psychopharmacology: the fourth generation of progress. Raven Press, New York
Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Berman ME, Csernansky JG (1997) Impulsive aggression in personality disorder correlates with platelet 5-HT2A receptor binding. Neuropsychopharmacology 16: 211–216
Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF (1993) Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. Am J Psychiatry 150: 1843–1848
Cowdry RW, Gardner DL (1988) Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluroperazine, and tranylcypromine. Arch Gen Psychiatry 45: 111–119
de la Fuente JM, Lotstra F (1994) A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. Eur Neuropsychopharmacol 4: 470–486
Dolan-Sewell RT, Krueger RF, Shea MT (2001) Co-occurrence with syndrome disorders. In: Livesley WJ (ed) Handbook of personality disorders: theory, research, and treatment. Guilford Press, New York
Ekselius L, von Knorring L (1998) Personality disorder, comorbidity with major depression and response to treatment with sertraline or citalopram. Int Clin Psychopharmacol 13: 205–211
Frankenburg FR, Zanarini MC (2002) Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 63: 442–446
Frankenburg FR, Zanarini MC (2006) Obesity and obesity-related illnesses in borderline patients. J Personal Disord 20: 71–80
Frankle WG, Lombardo I, New AS et al (2005) Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [11C]McN 5652. Am J Psychiatry 162: 915–923
Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, Resnick RJ, Hamer RM, Friedel RO (1986) Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo. Arch Gen Psychiatry 43: 680–686

Hamer DH, Greenberg BD, Sabol SZ, Murphy DL (1999) Role of the serotonin transporter gene in temperament and character. J Personal Disord 13: 312–328

Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A et al (2002) Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. Science 297(5580): 400–403

Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA, Godfrey K, Larcher AM (2006) The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. J Psychopharmacol 21: 102–111

Herpertz SC, Saß H (2002) Persönlichkeitsstörungen. In: Ahrens S, Schneider W (Hrsg) Lehrbuch für Psychosomatische Medizin. Schattauer, Stuttgart, S 215–238

Herpertz SC, Wenning B (2003) Narzisstische Persönlichkeitsstörung. In: Herpertz S, Saß H (Hrsg) Persönlichkeitsstörungen. Thieme, Stuttgart, S 140–147

Herpertz SC, Saß H, Favazza A (1997) Impulsivity in self-mutilative behaviour – psychometric and biological findings. J Psychiatr Res 31: 451–465

Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Erberich SG, Krings T, Thron A, Sass H (2001) Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. Biol Psychiatry 50: 292–298

Herpertz SC, Saß H, Herpertz-Dahlmann B (2003) Temperament und Persönlichkeit. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A (Hrsg) Entwicklungspsychiatrie. Schattauer, Stuttgart, S 151–162

Hollander E, Allen A, Lopez RP et al (2001) A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 62: 199–203

Hollander E, Tracy KA, Swann AC et al (2003) Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. Neuropsychopharmacology 28: 1186–1197

Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB (2005) Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 162: 621–624

Kapfhammer HJ (2003) Pharmakotherapie bei Persönlichkeitsstörungen. In: Herpertz S, Saß H (Hrsg) Persönlichkeitsstörungen. Thieme, Stuttgart, S 152–164

Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R (2005) Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. Br J Psychiatry 186: 222–226

Keshavan M, Shad M, Soloff P, Schooler N (2004) Efficacy and tolerability of olanzapine in the treatment of schizotypal personality disorder. Schizophr Res 71: 97–101

Koenigsberg HW, Reynolds D, Goodman M et al (2003) Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. J Clin Psychiatry 64: 628–634

Kopp B, Wolff M, Hruska C, Reischies FM (2002) Brain mechanisms of visual encoding and working memory in psychometrically identified schizotypal individuals and after acute administration of haloperidol. Psychophysiology 39: 459–447

Levitt JJ, McCarley RW, Dickey CC et al (2002) MRI study of caudate nucleus volume and its cognitive correlates in neuroleptic-naive patients with schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 159: 1190–1197

Leyton M, Okazawa H, Diksic M et al (2001) Brain regional alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. Am J Psychiatry 158: 775–782

Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M (2004) Borderline personality disorder. Lancet 364: 453–461

Liebowitz MR,Gelenberg AJ, Munjack D (2005) Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 62: 190–198

Livesley WJ, Jang KL, Venon PA (1998) Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder. Arch Gen Psychiatry 55: 941–948

Loew TH, Nickel MK, Muehlbacher M et al (2006) Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 26: 61–66

Lucas PB, Garnder DL, Wolkowitz OM, Cowdry RW (1987) Dysphoria associated with methylphenidate infusion in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 144: 1577–1579

Markovitz P (1995) Pharmacotherapy of impulsivity, aggression, and related disorders. In: Hollander E, Stein DJ (eds) Impulsivity and aggression. Wiley, Chichester, pp 263–287

Markovitz PJ, Wagner SC (1995) Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. Psychopharmacol Bull 31: 773–777

Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY (1991) Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. Am J Psychiatry 148(8): 1064–1067

Montgomery SA, Montgomery DB (1982) Pharmacological prevention of suicidal behavior. J Affect Disord 4: 291–298

Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, Loft H, Boulenger JP (2005) A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of excitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. J Clin Psychiatry 66: 1270–1278

Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO et al (2004) Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a douple-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 65: 1515–1519

Nickel MK, Nickel C, Kaplan P et al (2005) Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. Biol Psychiatry 57: 495–499

Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C et al (2006) Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind placebo-controlled study. Am J Psychiatry 163: 833–838

Nickel MK, Loew TH, Gil FP (2007) Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up. Psychopharmacology 191: 1023–1026

Oquendo MA, Mann JJ (2000) The biology of impulsivity and suicidality. Psychiatr Clin N Am 23: 11–25

Panksepp J (1986) The anatomy of emotions. In: Plutchik R, Kellermann H (eds) Biological foundations of emotions. Guilford, New York, pp 91–124

Rifkin A, Quitkin F, Carrillo C (1972) Lithium carbonate in emotionally unstable character disorders. Arch Gen Psychiatry 27: 519–523

Rinne T, van den Brink W, Wouters L, van Dyck R (2002) SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. Am J Psychiatry 159: 2048–2054

Roth AS, Ostroff RB, Hoffman RE (1996) Naltrexone as a treatment for repetitive self-injurious behavior: an open-label trial. J Clin Psychiatry 57: 233–237

Rothbart MK, Bates JE (1998) Temperament. In: Damon W, Eisenberg N (eds) Handbook of child psychology, Vol 3. Social emotional and personality development. Wiley, New York, pp 105–176

Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A et al (1995) Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. J Clin Psychopharmacol 15: 23–29

Schneider K (1923) Die psychopathischen Persönlichkeiten. Thieme, Leipzig

Schneier FR, Gortz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R, Liebowitz (1998) Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. Br J Psychiatry 172: 70–77

Shea MT, Pilkonis PA, Beckham E, Collins JF, Elkin I, Sotsky SM, Docherty JP (1990) Personality disorders and treatment outcome in the NIMH treatment of Depression Collaborative Research Program. Am J Psychiatry 147: 711–718

Sheard M, Marini J, Bridges C, Wapner A (1976) The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. Am J Psychiatry 133: 1409–1413

Siever LJ, Davis KL (1991) A psychobiological perspective on the personality disorders. Am J Psychiatry 148: 1647–1658

Simeon D, Stanley B, Frances MD et al (1992) Self-mutilation in personality disorders: psychological and biological correlates. Am J Psychiatry 149: 221–226

Simpson EB, Yen S, Cosatello E, Rosen K, Begin A, Pistorello J, Pearlstein T (2004) Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 65: 379–385

Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puidgedmont D, Alvarez E, Perez V (2005) Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. Am J Psychiatry 162: 1221–1224

Soloff PH, George A, Nathan RS, Schulz PM, Ulrich RF, Perel JM (1986) Progress in pharmacotherapy of borderline disorders. A double-blind study of amitriptyline, haloperidol, and placebo. Arch Gen Psychiatry 43: 691–697

Soloff PH, George A, Nathan S, Schulz PM, Cornelius JR, Herring J, Perel JM (1989) Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response. J Clin Psychopharmacol 9: 238–246

Soloff PH, Cornelius J, George A (1991) The depressed borderline: one disorder or two? Psychopharmacol Bull 27: 23–30

Soloff PH, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel M, Ulrich RF (1993) Efficiacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. Arch Gen Psychiatry 50: 377–385

Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, Constantine D, Kelly TM (2000) A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. Biol Psychiatry 47: 540–547

Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel (1998) Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. JAMA 280: 708–713

Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B (1999) Fluoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 156: 756–760

Stein DJ, Stein MB, Goodwin W, Kumar R, Hunter B (2001a) The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effect in more generalized and in less generalized social anxiety. Psychopharmacology 158: 267–272

Stein MB, Sareen J, Hami S, Chao J (2001b) Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Am J Psychiatry 158: 1725–1727

Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM (2005) Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. Psychopharmacology 177: 280–288

Steinberg BJ, Trestman RL, Siever LJ (1995) The cholinergic and noradrenergic neurotransmitter systems in borderline personality disorder. In: Biological and neurobehavioral studies in borderline personality disorder. American Psychiatric Press, Washington, DC, pp 41–59

Steinberg BJ, Trestmann R, Mitropoulou V, Serby M, Silverman J (1997) Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. Neuropsychopharmacology 17: 264–273

Tandon R, Greden JF, Haskett RF (1993) Cholinergic hyperactivity and negative symptoms: behavioral effects of physostigmine in normal controls. Schizophr Res 9: 19–23

Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH, Nickel MK (2005) Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Psychopharmacol 19: 287–291

Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amre R (1992) Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. Br J Psychiatry 161: 353–360

Virkkunen M, Linnoila M (1993) Brain serotonin, type II alcoholism and impulsive violence. J Stud Alcoholism 11: 163–169

Wright IC, Rabehesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry 157: 16–25

Zanarini MC, Frankenburg FR (2001) Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 62: 849–854

Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA (2004) A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 65: 903–907

50 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter

Michael Colla und Isabella Heuser

50.1 Überblick

Im Folgenden werden Prinzipien der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) erörtert. Während die Psychopharmakotherapie bei ADHS im Kindes- und Jugendalter schwerpunktmäßig in ► Kap. 34 dargestellt wird, liegt das Augenmerk dieses Kapitels auf den Behandlungsoptionen im Erwachsenenalter.

Im Gegensatz zu der lange gehegten Auffassung, es handele sich bei dieser 1902 erstmals beschriebenen Störung ausschließlich um eine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters, zeigt die aktuelle epidemiologische Datenlage vielmehr, dass dieses Störungsbild auch bis ins Erwachsenenalter fortbestehen kann. Die Notwendigkeit von therapeutischer Intervention ergibt sich dabei aus der klinischen Einschätzung, dass diese Erkrankung mit einem hohen Maß an psychischen und sozialen Beeinträchtigungen einhergehen kann und darüber hinaus hohe Prävalenzraten für komorbide psychiatrische Erkrankungen bestehen. Insbesondere letztere stellen dabei in klinischer Hinsicht häufig eine eigenständige Behandlungsindikation dar (Marks et al. 2001).

Die zurzeit verfügbaren Daten bezüglich der Prävalenz von ADHS im Erwachsenenalter variieren je nach Studiendesign, Stichprobenkollektiv und Symptomdefinition. Weitgehende Einigkeit herrscht jedoch darüber, dass in ca. 35–50% der Fälle, die im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert wurden, diese Störung in einem klinisch relevanten Maße im Erwachsenenalter weiterbesteht (Mannuzza et al. 2003), was zu mittleren Prävalenzraten von 1,5–4,4% führt (Steinhausen 2003). Ein gegenwärtig noch unzureichender Kenntnisstand über die charakteristischen Verlaufsformen dieser Störung erschwert allerdings die Gewinnung epidemiologischer Kenndaten.

Typischerweise kann eine Veränderung der Beschwerden im Übergang von der Adoleszenz in das Erwachsenenalter beobachtet werden. Die hyperaktiv-impulsiven Symptome zeigen einen variablen altersadaptierten Rückgang, während die kognitiven Defizite in Form dysexekutiver Beschwerden klinisch-funktionell im Erwachsenenalter an Bedeutung zunehmen (Mick et al. 2004).

50.2 Diagnostische Kriterien

Das in der aktuellen Form überarbeitete 4. diagnostische Manual der APA DSM IV-TR (APA 2000) definiert die für die Diagnostik von ADHS notwendigen **Kernsymptomcluster**: Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität, wobei diese zur weiteren Spezifikation mit jeweils neun möglichen Einzel-Items näher beschrieben werden. Zur Diagnosestellung müssen mindestens jeweils sechs von neun Symptomen aus einem oder beiden Symptomclustern zutreffen (▫ Übersicht: Diagnostische Kriterien der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM IV–TR). Entsprechend den möglichen Symptomkonstellationen ergeben sich daraus drei unterschiedliche **klinische Subtypen:**

1. Patienten, bei denen sowohl das Symptomcluster Hyperaktivität/Impulsivität als auch das der Unaufmerksamkeit vorliegt (**kombinierter Typ**, 314.01),
2. Patienten, bei denen nur das Symptomcluster Hyperaktivität/Impulsivität vorliegt (**hyperaktiv-impulsiver Typ**, 314.01),
3. Patienten, bei denen nur das Symptomcluster Unaufmerksamkeit vorliegt (**unaufmerksamer Typ**, 314.00).

Neben diesen Kriterien wird weiterhin vorausgesetzt, dass zumindest einige Symptome vor dem 7. Lebensjahr auftraten und dass die Beschwerden in einem Schweregrad vorliegen, der in mindestens zwei Lebensbereichen (z. B. Berufsleben, Beziehung, Familie) zu Einbußen der sozialen und/oder individuellen Funktionalität führt. Des Weiteren gibt es bekannte Ausschlusskriterien beim Vorliegen primär anderer psychischer Störungen, von Substanzkonsum oder medizinischen Krankheitsfaktoren.

Auch in den klinisch-diagnostischen Leitlinien des ICD-10 (5. Auflage, 2005) werden die **Symptomcluster Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität** als zentrale Beschwerden für die Diagnose von ADHS genannt (▫ Übersicht: Diagnostische Kriterien der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach ICD-10). Im Gegensatz zum DSM IV-TR sehen die diagnostischen Leitlinien jedoch keine weitere Differenzierung in unterschiedliche Subtypen vor, sondern setzen das gemeinsame Vorliegen der genannten Kardinalsymptome für die Diagnosestellung voraus. Diese wird als **einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung** kodiert (F90.0). Das Vorliegen eines Störungsbildes mit klinisch relevanten Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit ohne Hyperaktivität/Impulsivität wird zwar in den Forschungskriterien des ICD-10 (3. Auflage, 2004) diskutiert, findet jedoch zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund fehlender empirischer Validierung noch keine Berücksichtigung im Klassifikationssystem. Gegenwärtig ist eine klinisch notwendige Einordnung dieser Syndromausprägung somit nur in Form einer Kodierung bei »Sonstigen Verhaltensstörungen« möglich (F98.8).

Box

Durch die Leitlinien des ICD-10 werden Patienten mit dem Vorliegen der Kernsymptomatik identifiziert, während DSM IV-TR das Spektrum der Erkrankung differenzierter, aber auch weiter fasst.

50

Diagnostische Kriterien der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM IV–TR

A. Entweder Punkt (1) oder Punkt (2) müssen zutreffen.

1. Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von **Unaufmerksamkeit** sind während der letzten 6 Monate in einem mit dem Entwicklungsstand der Person nicht zu vereinbarenden Ausmaß vorhanden gewesen:
   - Beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei der Schultätigkeit, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten.
   - Hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben aufrechtzuerhalten.
   - Scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen.
   - Führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Pflichten der Schultätigkeit, am Arbeitsplatz sowie andere Arbeiten nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund von oppositionellem Verhalten oder Verständnisschwierigkeiten).
   - Hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren.
   - Vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger dauernde geistige Anstrengung erfordern (wie kontinuierliche Arbeiten oder Schultätigkeiten).
   - Verliert häufig Gegenstände, die er/sie für Aufgaben/Aktivitäten benötigt (z. B. Schlüssel, Arbeitsmaterialien, Bücher oder Werkzeug).
   - Lässt sich öfter durch äußere Reize leicht ablenken.
   - Ist bei Alltagsaktivitäten häufig vergesslich.
2. Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Hyperaktivität und Impulsivität sind während der letzten 6 Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand der Person nicht zu vereinbarenden Ausmaß vorhanden gewesen:

   Hyperaktivität
   - Zappelt häufig mit Händen und Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum.
   - Steht in Situationen, in denen ruhiges Sitzen erwartet wird, häufig auf.
   - Läuft häufig herum oder bewegt sich unangebracht in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen und Erwachsenen kann dies auch nur auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben).
   - Hat häufig Schwierigkeiten, sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen.
   - Ist häufig »auf Achse« oder handelt oftmals, als wäre er/sie getrieben.
   - Redet häufig übermäßig viel.

   Impulsivität
   - Platzt häufig mit Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist.
   - Kann nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist.
   - Unterbricht und stört andere häufig (platzt z. B in Gespräche oder Tätigkeiten anderer hinein).

B. Einige Symptome der Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit, die Beeinträchtigungen verursachen, treten bereits vor dem Alter von 7 Jahren auf.

C. Beeinträchtigungen durch diese Symptome zeigen sich in zwei oder mehr Bereichen (z. B. am Arbeitsplatz und in der Familie).

D. Es müssen deutliche Hinweise auf klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit vorhanden sein.

E. Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer tief greifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auf bzw. können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z. B. affektive Störung, Angststörung, dissoziative Störung).

Beiden Kriterienkatalogen ist gemein, dass die ursprüngliche Konzeption eine Validierung der Beschwerden im Kindes- und Jugendalter durchführte, ohne aktuell eine altersadaptierte Anpassung der Symptome für das Erwachsenenalter anzubieten. Demgegenüber hat P. Wender im Jahr 1995 Kriterien formuliert, die die spezifische Symptomausprägung der Erkrankung im Erwachsenenalter berücksichtigen und als **Utah-Kriterien** bezeichnet werden (▣ Übersicht: Wender-Utah-Kriterien der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung des Erwachsenenalters). Für den Kliniker relevant ist hierbei die deutlich stärkere Berücksichtigung der affektiven Ausgestaltung des Syndroms mit Affektlabilität und häufigen Stimmungsschwankungen, verminderter affektiver Kontrolle mit Reizbarkeit und verminderter Frustrationstoleranz sowie der häufig zu beobachtenden erhöhten emotionalen Reagibilität auf alltägliche Stressoren (Wender 1998).

Diagnostische Kriterien der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach ICD-10

Die Kardinalsymptome sind beeinträchtigte Aufmerksamkeit und Überaktivität. Für die Diagnose sind beide notwendig, und beides sollte in mehr als einer Situation vorkommen. Die beeinträchtigte Aufmerksamkeit zeigt sich darin, dass Aufgaben vorzeitig abgebrochen und Tätigkeiten nicht beendet werden. Die Kinder wechseln häufig von einer Aktivität zu anderen, wobei sie anscheinend das Interesse an einer Aufgabe verlieren, weil sie zu einer anderen hin abgelenkt werden. Diese Defizite in Aufmerksamkeit und Ausdauer sollten nur dann diagnostiziert werden, wenn sie im Verhältnis zu Alter und Intelligenzniveau des Kindes sehr stark ausgeprägt sind. Überaktivität bedeutet exzessive Ruhelosigkeit, besonders in Situationen, die relative Ruhe verlangen. Situationsabhängig kann sie sich im Herumlaufen oder Herumspringen äußern, im Aufstehen, wenn dazu aufgefordert wurde, sitzen zu bleiben, in ausgeprägter Redseligkeit und Lärmen oder im Wackeln und Zappeln. Beurteilungsmaßstab sollte sein, dass die Aktivität im Verhältnis zu dem, was in der gleichen Situation von gleichaltrigen Kindern mit gleicher Intelligenz zu erwarten wäre, extrem ausgeprägt ist. Dieses Verhaltensmerkmal zeigt sich am deutlichsten in strukturierten und organisierten Situationen, die ein hohes Maß an eigener Verhaltenskontrolle erfordern.

Die folgenden Begleitmerkmale sind für die Diagnose nicht notwendig, stützen sie jedoch:
- Distanzlosigkeit in sozialen Beziehungen
- Unbekümmertheit in gefährlichen Situationen
- Impulsive Missachtung sozialer Regeln

Die charakteristischen Verhaltensprobleme sollen früh (vor dem 6. Lebensjahr) begonnen haben und von längerer Dauer sein. Wegen der breiten Variation der Norm ist Hyperaktivität vor dem Schulalter schwierig zu erkennen. Auch im Erwachsenenalter kann die Diagnose eines hyperkinetischen Syndroms gestellt werden. Die Kriterien sind dieselben, jedoch müssen Aufmerksamkeit und Aktivität anhand entwicklungsbezogener Normen beurteilt werden.

50

Wender-Utah-Kriterien der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung des Erwachsenenalters

Zur Diagnosestellung vorausgesetzt werden das Vorliegen von Punkt 1 und 2 sowie von zwei der Punkte 3–7.

1. **Aufmerksamkeitsstörung.** Unvermögen, Gesprächen aufmerksam zu folgen, erhöhte Ablenkbarkeit (irrelevante Stimuli können nicht herausgefiltert werden), Schwierigkeiten, schriftliche Dinge zu erledigen, Vergesslichkeit, häufiges Verlieren von Alltagsgegenständen wie Autoschlüssel, Geldbeutel oder Brieftasche
2. **Motorische Hyperaktivität.** Innere Unruhe, Unfähigkeit, sich zu entspannen, (»Nervosität«, i. S. eines erhöhten inneren Arousals, nicht antizipatorischer Ängstlichkeit), Unfähigkeit, sitzende Tätigkeiten durchzuhalten, dysphorische Stimmung bei Inaktivität
3. **Affektlabilität.** Gekennzeichnet durch den Wechsel zwischen neutraler und niedergeschlagener Stimmung und leichtgradiger Erregung mit einer Dauer von einigen Stunden bis maximal einigen Tagen, der in der Regel mit klar benennbaren Ursachen reaktiv ausgelöst wird. Im Gegensatz zu depressiven Episoden finden sich kein ausgeprägter Interessenverlust oder somatische Begleiterscheinungen
4. **Desorganisiertes Verhalten.** Unzureichende Planung und Organisation von Aktivitäten. Aufgaben werden nicht zu Ende gebracht, Patienten wechseln planlos von einer Aufgabe zur nächsten und lassen ein gewisses »Haftenbleiben« vermissen. Unsystematische Problemlösestrategien, Schwierigkeiten in der zeitlichen Organisation, Unfähigkeit, Zeitpläne oder Termine einzuhalten. Wird von den Patienten gewöhnlich in Zusammenhang mit Arbeit, Haushaltsführung und Schule geschildert
5. **Affektkontrolle.** Reizbarkeit auch aus geringfügigem Anlass, verminderte Frustrationstoleranz und in der Regel kurze Wutausbrüche, häufig mit nachteiliger Wirkung auf die Beziehung zu Mitmenschen
6. **Impulsivität.** Dazwischenreden, Unterbrechen anderer im Gespräch, Ungeduld, impulsive Geldausgaben und das Unvermögen, Handlungen im Verlauf zu protrahieren, ohne dabei Unwohlsein zu empfinden
7. **Emotionale Überagibilität.** Überschießende emotionale Rektionen auf alltägliche Stressoren. Die Patienten beschreiben sich selbst häufig als schnell »belästigt« oder gestresst

Die **Indikation zur Therapie** ergibt sich vor dem Hintergrund des beeinträchtigten und gestörten psychosozialen Funktionsniveaus in den Bereichen Ausbildung, Berufsleben und Partnerschaft.

Bei den Patienten können relevante Beeinträchtigungen, Abbrüche und Komplikationen in den Bereichen der Schul- und Berufsausbildung vorliegen. Häufig bestehen psychosoziale Belastungen aufgrund konfliktreicher Partnerschaften und von Beziehungsabbrüchen mit relevanten sozio-ökonomischen Folgeproblemen. Wegen erhöhter Impulsivität und verminderter Selbststeuerung kann die Tendenz zu sozial riskanten Verhaltensweisen bestehen, z. B. sexuell riskantes bzw. aggressiv-impulsives Verhalten, Führerscheinentzug, selbstverschuldete (Verkehrs-)Unfälle (Barkley et al. 2002; Krause u. Krause 2004).

Pharmakologische, genetische und klinische Untersuchungen über ADHS im Erwachsenenalter legen dabei ein mehrdimensionales Entstehungsmodell nahe, das neben genetischer Varianz und variablen Umweltfaktoren auch dem häufigen Substanzmissbrauch und komorbiden Erkrankungen eine modifizierende Rolle bei der Entwicklung und dem Verlauf der Störung zuschreibt. Eine rationale Therapie berücksichtigt diese Faktoren und sollte daher verschiedene Behandlungsmethoden, wie z. B. Verhaltenstherapie, Coaching und auch Psychopharmakotherapie mit einbeziehen. Diese Aspekte werden nachfolgend erläutert.

50.3 Gesamtbehandlungsplan

Die Therapie eines Patienten mit ADHS erfolgt im Rahmen eines individualisierten Gesamtbehandlungsplans. Primäres Ziel sollte dabei zunächst eine umfassende Erhebung des Gesundheitszustands unter Berücksichtigung komorbider Erkrankungen sein. Dazu gehören auch die Kenntnis des Schweregrades der vorliegenden funktionellen Einbußen in beruflicher oder privater Hinsicht sowie ggf. bestehende juristische Probleme.

50.3.1 Diagnostik

Die Diagnostik von ADHS im Erwachsenenalter ist zuallererst eine klinische Diagnose, die ein differenziertes anamestisches Prozedere vorsieht (aktuelle und Kindheitsanamnese obligat) und flankiert werden sollte durch neuropsychologische Untersuchungen sowie weitere anamestische Angaben aus der Kindheit (z. B. Zeugnisse der 1.–6. Schulklasse, Fremdanamnese der Eltern). Die zur Diagnostik notwendigen Routine- sowie Zusatzuntersuchungen sind der folgenden ◘ Übersicht (Untersuchungen bei ADHS im Erwachsenenalter, adaptiert nach Ebert et al. 2003 und Sobanski u. Alm 2004) zu entnehmen.

Untersuchungen bei ADHS im Erwachsenenalter

Obligate Untersuchungen

1. Psychiatrische Anamneseerhebung inkl. Komorbiditäten
2. ADHS-spezifische Anamneseerhebung (Kernsymptomatik/Utah-Kriterien)
3. Internistisch-neurologische Anamnese
4. Körperlicher neurologisch-internistischer Untersuchungsbefund
5. Blutuntersuchung: Blutbild, klinische Routine, TSH, Ferritin, Drogenscreening
6. Erhebung fremdanamnestischer Angaben inkl. Zeugnisse der Schulzeit
7. Erhebung standardisierter Untersuchungsskalen

Fakultative Untersuchungen

1. Neuropsychologische Untersuchung (z. B. Aufmerksamkeit, exekutive Leistungen)
2. Kernspinuntersuchung des Kopfes
3. EEG

Im ersten klinisch-ambulanten Kontakt sollten auch **Screening-Instrumente** Verwendung finden, die in einem vertretbaren Zeitaufwand Patienten mit klinischer Behandlungsnotwendigkeit zu identifizieren vermögen, wie z. B. die *Wender Utah Rating Scale* (Kurzfassung, WURS-k; Retz-Junginger et al. 2002), die Selbstbeurteilungsskala ADHS (ADHS-SB) und die Diagnosecheckliste (ADHS-DC; Rosler et al. 2004) sowie die *Conners' Adult ADHS Rating Scale* (CAARS). Für die CAARS liegt allerdings bisher noch keine deutsche Validierung vor (Conners 1998). Anzumerken bleibt, dass Screening-Instrumente in der Hand des Klinikers die Diagnosesicherheit erhöhen können, keinesfalls sollten sie jedoch als alleiniges Instrumentarium für die Diagnose herangezogen werden. Kritisch beurteilt werden sollten die in diesem Zusammenhang auch häufig durchgeführte (Selbst-)Diagnosen mittels verschiedenster Rating- und Screening-Verfahren, wie sie frei verfügbar im Internet zu finden sind.

50.3.2 Komorbide Störungen

Der Gesamtbehandlungsplan sollte neben den eigentlichen Kernsymptomen auch die begleitenden komorbiden Störungen berücksichtigen. Bei gegenwärtig noch unzureichender Datenlage ist dennoch davon auszugehen, dass der Anteil der erwachsenen Patienten mit mindestens einer weiteren psychiatrischen Diagnose zwischen 50–60% liegt (Mannuzza et al. 2003). Im Vordergrund stehen dabei **Substanzmissbrauch**, mit einer 3- bis 4-fach erhöhten Prävalenz für Alkohol- und Drogenmissbrauch (z. B. Cannabis, Kokain) (Marks et al. 2001). Ins-

gesamt sind Patienten mit einer familiären Abhängigkeitsbelastung, einer Störung des Sozialverhaltens oder einer dissozialen Persönlichkeitsstörung besonders gefährdet (Wilens 2004).

Vor dem Hintergrund von postulierten Übereinstimmungen hinsichtlich der Ätiologie von ADHS und **depressiven Störungen** im Sinne von Störungen frontostriataler Regelkreise (Bradshaw 2001) ist eine erhöhte Prävalenz von affektiven Störungen bei ADHS zu erwarten. Die aktuelle Studienlage kann dies jedoch nicht eindeutig belegen. Zwar finden sich vereinzelt erhöhte Prävalenzen für depressive Syndrome, doch konnten prospektive Studien diese Annahme nicht bestätigen (Murphy u. Barkley 1996).

Die Utah-Kriterien für Erwachsene gehen bei vorliegender affektiver Labilität konzeptionell von einem erhöhten Auftreten häufig auch kurzzeitiger depressiver Beschwerden aus. Dies beinhaltet auch die erhöhte Prävalenz kürzerer depressiver Episoden im Sinne einer *recurrent brief depression* (Hesslinger et al. 2003) sowie von Angststörungen (Marks et al. 2001).

Weitere relevante Komorbiditäten betreffen das vermehrte Vorliegen **dissozialer Persönlichkeitsstörungen** mit Prävalenzraten zwischen 12% und 21%. Hinsichtlich der Identifizierung prognostischer Faktoren müssen im Kindes- und Jugendalter vorhandene Auffälligkeiten des Sozialverhaltens, männliches Geschlecht sowie zeitstabile hyperaktiv-impulsive Verhaltensmuster benannt werden. Diese Faktoren erhöhen sowohl das Risiko für dissoziales als auch delinquentes Verhalten im Erwachsenenalter (Babinski et al. 1999). Erwähnenswert ist ferner die nicht immer einfache differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen ADHS und der **emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung**, da das Spektrum dieser Erkrankungen deutliche Überschneidungen aufweisen kann (Ebert 2003).

50

50.3.3 Therapieprinzipien

Zu Beginn der Behandlung sollten die zu beeinflussenden Zielsymptome und Beschwerden mit dem Patienten abgestimmt werden, hilfreich erweist sich hierbei häufig eine kurze schriftliche Fixierung dieser Ziele. Psychoedukativ hilfreich ist des Weiteren, den Schweregrad der Zielsymptome im Laufe der Behandlung vom Patienten bewerten zu lassen. Außerdem sollten mit dem Patienten charakteristische Beschwerden oder Verhaltensweisen besprochen werden, anhand derer ein kontinuierliches **Selbst-Monitoring** erfolgen kann (Weiss u. Weiss 2004).

Keine verbindlichen Therapieprinzipien bestehen zurzeit bezüglich der **Dauer medikamentöser Therapien** – und hier insbesondere der mit Stimulanzien. Zu bedenken ist bei dieser Entscheidung, dass eine Therapie im Hinblick auf Verhaltensänderungen längerfristig angelegt werden sollte. In Analogie zu den Erwägungen bei anderen psychiatrischen Erkrankungen kann deshalb auch bei Response eine kontinuierliche Medikation für 6–24 Monate erwogen werden, wobei die Notwendigkeit einer Fortführung der Therapie halbjährig überprüft werden sollte. Für die gemeinsame Planung sollten relevante Faktoren wie z. B. Ausbildungssituation, Abschlussprüfungen, *life events* etc. berücksichtigt werden.

Im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans sollten neben der medikamentösen Therapie auch begleitende **nichtmedikamentöse Behandlungsansätze** diskutiert werden. Analog zu den Empfehlungen der multimodalen Therapie von ADHS im Kindes- und Jugendalter im Anschluss an die MTA-Studie sollte die Kombination unterschiedlicher Therapieansätze auch im Erwachsenenalter eine ernstzunehmende Therapieoption darstellen (Swanson et al. 2001). Aktuell liegen jedoch im Erwachsenenbereich noch keine Daten vor, die die Effektivität unterschiedlicher Therapienansätze miteinander vergleichen. Die konkrete Umsetzung sollte dabei sowohl die individuell vorhandenen Ressourcen als auch den Grad der Beeinträchtigung berücksichtigen. Das Spektrum kann dabei von allgemein gesundheitsförderlichen Interventionen über verschiedene Arten des Coachings bis hin zu differenziert-strukturierten psychotherapeutischen Interventionen reichen. Häufig wird letzteres auch gerade von Patienten gewünscht, die sich neben einer medikamentösen Therapie zusätzliche Strategien zur Reduktion dysfunktionaler Verhaltensweisen (z. B. Beziehungsstrukturierung, Selbstwertproblematik, Handlungskontrolle etc.) erarbeiten möchten. Im deutschsprachigen Raum liegt aktuell ein Manual (»Arbeitsbuch«) zur Psychotherapie bei ADHS im Erwachsenenalter vor, das störungsspezifisch und strukturiert in 13 Sitzungen relevante Problemfelder bearbeitet (Hesslinger et al. 2004). Daneben liegen Untersuchungen vor, in denen Elemente einer störungsspezifischen verhaltenstherapeutisch basierten Psychotherapie dargestellt werden (Safren et al. 2004).

Angestrebt werden sollte eine Reduktion der Einbußen und Beschwerden auf mehreren Ebenen. Kommt es unter der Therapie zu einer Besserung, sollten die genannten Maßnahmen insbesondere bei medikamentöser Therapie auch prinzipiell beibehalten werden.

50.4 Behandlung mit Stimulanzien

50.4.1 Amphetamin-Derivate

Methylphenidat

Unter den zur Behandlung eingesetzten Stimulanzien werden bevorzugt **Methylphenidat-Präparate** verordnet; sie gelten als Medikamente der ersten Wahl in der Behandlung von ADHS. Dies erklärt sich aus der in über 250 kontrollierten Studien erwiesenen Wirksamkeit die-

ser Substanz im Kindes- und Jugendalter (Wilens u. Spencer 2000). Im Erwachsenenbereich liegen dagegen erst acht kontrollierte doppelblinde Studien mit insgesamt 214 Patienten vor (Faraone et al. 2004)

Die durchschnittlichen Response-Raten im Kindes- und Jugendalter liegen robust replizierbar bei ca. 70%. Im Gegensatz dazu zeigt die Ansprechrate bei Erwachsenen ein breites Spektrum und reicht von 25–78%. Die Unterschiede im Response-Verhalten beruhen dabei sowohl auf nicht einheitlichen Diagnose- und Ratingstandards, unterschiedlicher psychiatrischer Komorbidität als auch auf unterschiedlichen Dosierungen. Hierbei zeigen aktuelle Daten bei Dosierungen mit 0,5–1,0 mg/kg Körpergewicht eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung und bei Behandlungen mit 1,0 mg/kg Körpergewicht eine Response von ca. 75% (Biederman 2002). Prinzipiell bleibt anzumerken, dass im amerikanischen Sprachraum die Dosierungsempfehlungen für die Methylphenidat-Therapie im Erwachsenenalter i. d. R. höher liegen als im europäischen Raum. Zur Kenntnis der unterschiedlichen Formulierungen von Methylphenidat-Präparaten, Nebenwirkungen und klinischen Besonderheiten einer Stimulantzientherapie sei auf ▶ Kap. 34 verwiesen.

Die Medikation mit Methylphenidat führt i. d. R. nicht nur zu einer Reduktion der charakteristischen Kernbeschwerden, sondern es kann auch eine Verbesserung assoziierter Symptome erwartet werden. Insbesondere im beruflichen und sozialen Bereich ist häufig eine deutliche Veränderung dysfunktionaler Verhaltensweisen zu beobachten.

Die Verordnung von Methylphenidat unterliegt der BtM-Pflicht (zu Verordnungsvorschriften: *http://www.rote-liste.de/Online/texte/anhang/btm.html*). Methylphenidat ist zurzeit für die Verordnung ADHS im Erwachsenenalter **nicht zugelassen** (▶ Kap. 34). Die Verordnung kann somit nur im *off-label use* erfolgen unter Berücksichtigung der entsprechenden klinisch-juristischen Aspekte (Fritze 2004). Da aktuell Zulassungsstudien durchgeführt werden, ist hier in den nächsten Jahren jedoch mit einer Änderung zu rechnen.

Die Dosierung von Methylphenidat sollte einschleichend erfolgen, beginnend mit 5–10 mg unretardiertem Methylphenidat. Die Wirkung tritt innerhalb von ca. 30 min nach Einnahme ein und hält etwa 3–4 h an. Unter Absinken des Wirkspiegels kann es zu einer vorübergehenden und subjektiv verstärkt erlebten Ausprägung der Ursprungssymptome kommen (Rebound-Phänomen), die nach erneuter Verabreichung jedoch wieder abklingen. Eine Steigerung der Dosis kann alle 2–4 Tage vorgenommen werden unter Berücksichtigung der Ansprechrate und der Nebenwirkungen; dabei sollte die Verteilung der Medikation über den Tag gemäß den Erfordernissen des Alltags vorgenommen werden. Von einer zu späten Einnahme sollte aufgrund von möglichen Schlafstörungen jedoch abgeraten werden. Insgesamt sollte eine Tageshöchstdosis von 1 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten werden, da höhere Dosen keine gesicherte Wirkung gezeigt haben und die Nebenwirkungsrate ansteigt. Der Patient sollte in dieser Phase zu einem regelmäßigen Rating der Symptome angehalten werden.

Bei auftretenden Nebenwirkungen, beeinträchtigendem Rebound-Phänomen oder mangelnder Praktikabilität können **Methylphenidat-Retardpräparate** eingesetzt werden. Zugelassen für den deutschen Markt zum Zeitpunkt der Drucklegung sind bisher Concerta und Medikinet Retard. Ritalin SR (*sustained release*) und Ritalin LA (*long acting*) sind u. a. in der Schweiz zugelassen. Bei Ritalin SR kann von einer Wirkdauer von ca. 8 h ausgegangen werden, allerdings sollte hier zusätzlich unretardiertes Methylphenidat verabreicht werden, um einen akuten Wirkungseintritt zu gewährleisten, da die Wirkstofffreigabe dieser Galenik ausschließlich retardiert erfolgt. Bei den anderen Retardpräparaten ist die zusätzliche Gabe eines unretardierten Präparates eher nicht notwendig, da die besonderen galenischen Zubereitungen nicht nur einen rascheren Wirkungseintritt, sondern auch eine längere Wirkung ermöglichen. So gibt z. B. Concerta in der ersten Phase 22% des Wirkstoffs rasch und 78% in einer zweiten Phase verzögert frei. Insgesamt wird durch dieses Prinzip eine Wirkdauer von bis zu 12 h erreicht. Ritalin LA hat einen stärkeren zweigipfeligen Release über den Tag, da 50% des Wirkstoffs sofort und 50% verzögert freigesetzt werden, und erzielt damit eine Wirkdauer von bis zu 8 h. Medikinet Retard weist ebenfalls ein zweigipfeliges Profil mit einem 50:50-Release und einer Wirkdauer von bis zu 8 h auf. Insgesamt sind die Nebenwirkungsraten in den unterschiedlichen Galeniken vergleichbar; dem Vorteil der retardierten Wirkfreisetzung steht jedoch der Nachteil einer schlechteren individuellen Anpassung entgegen. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Retardpräparate in Zukunft an Bedeutung gewinnen werden.

Neuentwicklungen in den nächsten Jahren umfassen sowohl die Zulassung des pharmakologisch wirksamen D-Isomers von Methylphenidat (Handelsname: Focalin), wobei erste Erfahrungen von einer etwas längeren Wirkdauer und einem geringeren Rebound-Phänomen ausgehen, als auch neuartige Retardformulierungen wie z. B. Methypatch. Hierbei handelt es sich um eine pflasterähnliche, auf die Haut aufgebrachte und transdermal wirkende Methylphenidat-Matrix, die unter Umgehung des First-Pass-Effekts eine geringere Dosierung der Substanz erlaubt und insbesondere für Erwachsene im Alltag hilfreich sein könnte.

Box

Methylphenidatpräparate sind bei sorgfältiger Anwendung gut wirksame und relativ nebenwirkungsfreie Substanzen und auch bei Erwachsenen Medikation der ersten Wahl.

Amphetamine

Bei fehlender Wirksamkeit von Methylphenidat kann ein Therapieversuch mit **Amphetaminen** vorgenommen werden. Auch bei dieser Substanz ergibt sich aus der englischsprachigen Literatur eine gute Wirksamkeit bei ADHS im Kindes- und Jugendalter, während die Studienlage bei Erwachsenen deutlich eingeschränkter ist als bei Methylphenidat. In drei kontrollierten doppelblinden Untersuchungen mit insgesamt 144 Patienten ergeben sich Response-Raten zwischen 48–70% mit deutlicher Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die beste Wirksamkeit der Substanz wurde dabei mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 54 mg erzielt (Spencer et al. 2001). Der Wirkungseintritt von D,L-Amphetamin ist in etwa vergleichbar mit dem von Methylphenidat. Aufgrund der gegenüber Methylphenidat längeren Plasmahalbwertszeit von 5–8 h ergibt sich jedoch eine längere Wirkdauer. Amphetamine sind umgerechnet auf die Tagesdosismenge ungefähr doppelt so wirksam wie Methylphenidat. Die Dosierung von Amphetaminen sollte einschleichend erfolgen, beginnend mit 2,5–5 mg/d. Die klinische Handhabung dieser Substanz ist der von Methylphenidat vergleichbar.

Rezeptiert werden darf in Deutschland lediglich das **D,L-Razemat**, das jedoch nicht als Fertigarzneimittel in Deutschland zugelassen ist, sondern individuell als Kapsel oder als Saft hergestellt werden muss (◘ Übersicht: Rezeptur). Die Substanz selbst (Amphetamin) ist in Deutschland ohne Altersbezug zugelassen. Eine maximale Tagesdosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht sollte nicht überschritten werden. Fertigpräparationen des D,L-Razemats in Form von Substanzmischpräparaten liegen im Ausland sowohl in retardierter als auch unretardierter Form vor (z. B. Adderall und Adderall XR), wobei im Einzelfall gemäß § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz die Einfuhr erfolgen kann. Zulassungen für diese Substanzen in Deutschland werden jedoch nicht angestrebt.

Rezeptur für Amphetamin-Kapseln à 10 mg

Menge: 40 Stück
D,L-Amphetaminsulfat: 0,01362 g
(null komma null eins drei sechs zwei)
Mannit-Aerosil: 99,5 T + 0,5 T q.s.
m.f.caps., d.tal.dos

Neuentwicklungen in dieser Substanzklasse umfassen u. a. die Entwicklung verschiedener **Amphetamin-Vorstufen**, von denen man sich einen besseren Schutz bei Überdosierung verspricht. Bezüglich der potenziellen Suchtgefahr dieser Substanzen bei ordnungsgemäßer Anwendung liegen wenige Erkenntisse vor. Klinische Erfahrungen legen jedoch den Schluss nahe, dass die Gefahr bei kontrolliertem Einsatz dem von Methylphenidat vergleichbar ist.

Box

Amphetamine sind bei sorgfältiger Anwendung gut wirksame und relativ nebenwirkungsfreie Substanzen.

Die Zulassung des in der Kinder- und Jugendpsychiatrie eingesetzten Amphetaminderivats Fenetyllin (Capatagon) ist seit dem 30.06.2003 in Deutschland erloschen.

50.4.2 Andere Substanzen

Obwohl einige ADHS-Patienten gelegentlich eine Selbstmedikation mit **Xanthin-Derivaten** (Coffein, Theophyllin, Theobromin) vornehmen, spielen diese Substanzen aus der Gruppe der Nichtamphetamine eine untergeordnete Rolle.

In Deutschland nur zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen, sollte ferner das Stimulans **Modafinil** erwähnt werden (▶ Kap. 34). Diese Substanz unterliegt ebenso wie die Amphetamine einer kontrollierten Abgabe (BtM) (nicht jedoch in Frankreich, der Schweiz und Österreich). Bei bisher nur unzureichender Datenlage zeigen jedoch Ergebnisse kontrollierter Studien eine Wirksamkeit und Verbesserung – und hier insbesondere in den kognitiven Fähigkeiten – bei ADHS im Erwachsenenalter. Die Verträglichkeit ist dabei durchweg als gut einzustufen (Turner et al. 2004). Die Substanz zeigt einen raschen Wirkungseintritt (verzögert bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme) und eine Wirkdauer von bis zu 10–12 h. Die Dosierung sollte mit 100 mg morgens begonnen werden und kann auf bis zu 200–400 mg gesteigert werden. Die vorliegenden Daten rechtfertigen den Einsatz dieser Substanz aktuell als Medikament der zweiten Wahl bei ADHS, eine abschließende Beurteilung ist jedoch noch nicht möglich.

In der Kinder- und Jugendpsychiatrie fand zudem das Nichtamphetamin-Derivat **Pemolin** langjährig Anwendung. Diese Substanz ist nicht BtM-pflichtig und aufgrund der besonderen Pharmakokinetik mit einer einmaligen Applikation ausreichend dosiert. Aufgrund potenziell hepatotoxischer Wirkung bei ca. 3% der behandelnden Kinder mit nichtreversiblen Verläufen besteht derzeit eine Zulassung im Sinne einer eingeschränkten Verordnung mit streng definierten Indikationskriterien. Vor diesem Hintergrund und aufgrund von Response-Raten von nur 30–40% erscheint diese Substanz für die Behandlung von ADHS im Erwachsenenalter vernachlässigbar.

50.5 Behandlung mit Nichtstimulanzien

Trotz guter Wirksamkeit der Stimulanzien kann jedoch nur in ca. 60–70% der Fälle mit einer befriedigenden

Response gerechnet werden. Es sollte sich dann ein medikamentöser Versuch mit Nichtstimulanzien anschließen.

Die Studienlage spricht hierbei insbesondere für den Einsatz von vorwiegend noradrenerg wirkenden Substanzen und zeigt sich am eindeutigsten für **Atomoxetin.** Dieses Präparat ist die bisher einzige Substanz, die neben einer Zulassung für ADHS im Kindes- und Jugendalter auch eine Zulassung für das Erwachsenenalter besitzt (lediglich USA). Seit Dezember 2004 ist die Substanz in Deutschland (und z. B. Großbritannien) für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen sowie für **Erwachsene,** bei denen der **Behandlungsbeginn vor dem 18. Lebensjahr** lag, zugelassen. Im Gegensatz zu den Stimulanzien besteht keine BtM-Pflicht. In drei plazebokontrollierten Studien konnte an 291 erwachsenen Patienten die Wirksamkeit dieser Substanz auf die Kernsymptome von ADHS gezeigt werden (Michelson et al. 2003). Der durchschnittlich wirksame Dosisbereich lag bei 80–120 mg/d, wobei die durchschnittlichen Response-Raten über allen Altersgruppen bei ca. 50–60% lagen. Zur Reduktion der Beschwerden empfiehlt es sich, abweichend von der Fachinformation, die Dosisanpassung langsamer als vorgeschlagen (40 mg/d) vorzunehmen. Bewährt hat sich die schrittweise Aufdosierung, beginnend mit 10 mg/d, dann 25 mg/d bis zu 80–120 mg/d. Die Dosiserhöhung sollte hierbei nebenwirkungsgeleitet vorgenommen werden (▶ Kap. 34).

Ergebnisse einer offenen Studie zeigten für den pharmakologisch ähnlich wirkenden Noradrenalinwiederaufnahmehemmer **Reboxetin** ebenfalls Response-Raten zwischen 50% und 55% bei einer durchschnittlichen Dosierung von 4–6 mg/d (Colla, unveröffentlichte Daten). Im Vergleich zu Atomoxetin zeigt sich das Nebenwirkungsspektrum allerdings verstärkt (▶ Kap. 27).

Neben diesen Substanzen sind als Alternativen trizyklische Antidepressiva mit noradrenergem Wirkungsspektrum zu erwähnen. In einer kontrollierten Studie an 48 Patienten zeigte **Desipramin** in einer durchschnittlichen Dosierung von 150 mg/d eine klinisch relevante Verbesserung bei 68% des Kollektivs (Wilens et al. 1996). Vergleichbare Ansprechraten werden ebenfalls für die verwandte Substanz **Nortriptylin** berichtet. Die Praktikabilität einer Verordnung wird bei beiden Substanzen jedoch dadurch eingeschränkt, dass die Arzneimittel nur in der Form von Dragees à 10 mg und 25 mg in Deutschland erhältlich sind (Petylyl, Nortrilen). Bei beiden Präparaten gelten die üblichen klinischen Hinweise für die Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, wobei insbesondere auf Auswirkungen bezüglich des QT-Intervalls hingewiesen sei. In diesem Zusammenhang stellt die Behandlung mit den neuen kombinierten Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmern **Venlafaxin** (Dosis: 75–225 mg/d) und **Duloxetin** (Dosis: 30–90 mg/d) eine gut wirksame und nebenwirkungsärmere Alternative dar.

Eine weitere Therapieoption stellt der kombinierte Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer **Bupropion** dar. In einer plazebokontrollierten Studie an 21 Erwachsenen konnte bei einer Zieldosis von 200 mg/d bei 76% der Patienten eine klinisch relevante Reduktion der Beschwerden beobachtet werden. Seit April 2007 ist diese Substanz unter dem Handelsnamen Elontril zugelassen.

Box

Die noradrenerg wirkenden Substanzen sind im Erwachsenenbereich eine relevante Therapieoption. Aufgrund der leicht niedrigeren Response-Raten im Vergleich zu Stimulanzien sind sie als Medikation der zweiten Wahl anzusehen. Die trizyklisch wirkenden Antidepressiva sind dabei aufgrund des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils lediglich als Reservetherapeutika zu betrachten, und der klinische Stellenwert ist eher als gering einzuschätzen.

Lässt sich unter der Behandlung mit den dargestellten Substanzen, bei sicherer Zuordnung der Beschwerden zu ADHS, keine befriedigende Minderung der Symptome erzielen, kann prinzipiell eine **Kombination von Stimulanzien und Antidepressiva** in Betracht gezogen werden. Anzumerken bleibt jedoch, dass aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombinationen eine sorgfältige Überwachung der Patienten (z. B. kardiovaskulärer Parameter) zu gewährleisten ist.

50.6 Besonderheiten in der Behandlung

Im Rahmen der zusätzlich auftretenden komorbiden Störungen stellt sich häufig die Frage, gemäß welcher rationaler Kriterien eine medikamentöse Behandlung konzipiert werden soll. Letztlich gilt hierbei der Grundsatz, den die moderne Psychopharmakotherapie auszeichnet: Die Wahl der medikamentösen Therapie richtet sich vorrangig nach dem Querschnittsbefund, der syndromatisch im Vordergrund steht und der einer therapeutischen Intervention bedarf.

Beispielsweise sollte bei einem zusätzlich vorliegenden klinisch relevanten **depressiven oder ängstlichen Syndrom** dieses in erster Linie handlungsleitend sein. Eine Behandlung könnte liegen

- in einer Kombinationstherapie von Stimulanzien plus antidepressiver Therapie (z. B. selektive Serotonin-wiederaufnahmehemmer, SSRI),
- in der Behandlung mit noradrenerg wirkenden Nichtstimulanzien (Atomoxetin, Reboxetin) oder
- in einer Kombination von serotonerg und noradrenerg wirkenden Substanzen (Venlafaxin, Duloxetin).

Bei der Behandlung von Patienten mit einer aktuellen **Substanzabhängigkeit sowie Suchtmittelmissbrauch** solllte eine Medikation mit Stimuzlantien **nicht** verordnet werden. Es bietet sich hier an, bei einer Indikation zur medikamentösen Behandlung vorerst mit den erwähnten Nichtstimulanzien oder antidepressiv wirksamen Substanzen zu behandeln und auf eine Abstinenz des Suchtmittelgebrauchs hinzuwirken. Die klinische Erfahrung zeigt, dass eine derartige medikamentöse Behandlung es dem Patienten häufig erleichtert, das Ziel der Abstinenz zu erreichen. Regelmäßige Drogenurinkontrollen sollten weiterhin vorgenommen werden, um dem Patienten im Verlauf ggf. eine Therapie mit Stimulanzien anbieten zu können. Im forensischen Setting sollte die Indikation zu einer begleitenden Stimulanzientherapie allerdings eher restriktiv gehandhabt werden, um das Problem des Handelns mit diesen Substanzen zu vermeiden.

Literatur

APA (American Psychiatric Association) (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV-TR, 4th edn (text revision). American Psychiatric Association, Washington, DC

Babinski LM, Hartsough CS et al (1999) Childhood conduct problems, hyperactivity-impulsivity, and inattention as predictors of adult criminal activity. J Child Psychol Psychiatry 40(3): 347–355

Barkley RA, Murphy KR et al (2002) Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. J Int Neuropsychol Soc 8(5): 655–672

Biederman J (2002) Methylphenidate in treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Atten Disord 6(Suppl 1): S101–S107

Bradshaw J (2001) Developmental disorders of the frontostriatal system. Taylor & Francis, London

Conners CK (1998) Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. J Clin Psychiatry 59(Suppl 7): 24–30

Ebert D (2003) Psychiatrie systematisch. UNI-MED, Bremen

Ebert D, Krause J et al (2003) ADHD in adulthood – guidelines based on expert consensus with DGPPN support. Nervenarzt 74(10): 939–946

Faraone SV, Spencer T et al (2004) Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychopharmacol 24(1): 24–29

Fritze J (2004) »Off-label-use« – therapy with certified medications in uncertified indications. Versicherungsmedizin 56(2): 61–62

Hesslinger B, Philipsen A et al (2004) Psychotherapie der ADHS im Erwachsenenalter. Hofgrefe, Göttingen

Hesslinger B, Tebartz van Elst L et al (2003) A psychopathological study into the relationship between attention deficit hyperactivity disorder in adult patients and recurrent brief depression. Acta Psychiatr Scand 107(5): 385–389

ICD-10 (Internationale Klassifikation psychischer Störungen) (2004) Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien, 3. Aufl. Übersetzt und herausgegeben von: Dilling H, Mombour W, Schmidt MH unter Mitarbeit von Schulte-Markwort E. Huber, Bern

IDC-10 (Internationale Klassifikation psychischer Störungen) (2005) Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien, 5. Aufl. Übersetzt und herausgegeben von: Dilling H, Mombour W, Schmidt MH unter Mitarbeit von Schulte-Markwort E. Huber, Bern

Krause J, Krause K-H (2004) ADHS im Erwachsenenalter. Schattauer, Stuttgart

Mannuzza S, Klein RG et al (2003) Persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? J Atten Disord 7(2): 93–100

Marks DJ, Newcorn JH et al (2001) Comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Ann NY Acad Sci 931: 216–238

Michelson D, Adler L et al (2003) Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. Biol Psychiatry 53(2): 112–120

Mick E, Faraone SV et al (2004) Age-dependent expression of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. Psychiatr Clin N Am 27(2): 215–224

Murphy K, Barkley RA (1996) Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. Compr Psychiatry 37(6): 393–401

Retz-Junginger P, Retz W et al (2002) Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults. Nervenarzt 73(9): 830–838

Rosler M, Retz W et al (2004) Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Self-rating behaviour questionnaire and diagnostic checklist. Nervenarzt 75(9): 888–895

Safren SA, Sprich S et al (2004) Psychosocial treatments for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatr Clin N Am 27(2): 349–360

Sobanski E, Alm B (2004) Attention deficit hyperactivity disorder in adults. An overview. Nervenarzt 75(7): 697–715; quiz 716

Spencer T, Biederman J et al (2001) Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 58(8): 775–782

Steinhausen HC (2003) Attention-deficit hyperactivity disorder in a life perspective. Acta Psychiatr Scand 107(5): 321–322

Swanson JM, Kraemer HC et al (2001) Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40(2): 168–179

Turner DC, Clark L et al (2004) Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 55(10): 1031–1040

Weiss MD, Weiss JR (2004) A guide to the treatment of adults with ADHD. J Clin Psychiatry 65(Suppl 3): 27–37

Wender PH (1998) Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. Psychiatr Clin N Am 21(4): 761–174

Wilens TE (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. Psychiatr Clin N Am 27(2): 283–301

Wilens TE, Biederman J et al (1996) Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 153(9): 1147–1153

Wilens TE, Spencer TJ (2000) The stimulants revisited. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 9(3): 573–603

Funktionale Psychopharmakotherapie

51 Funktionale Psychopharmakotherapie

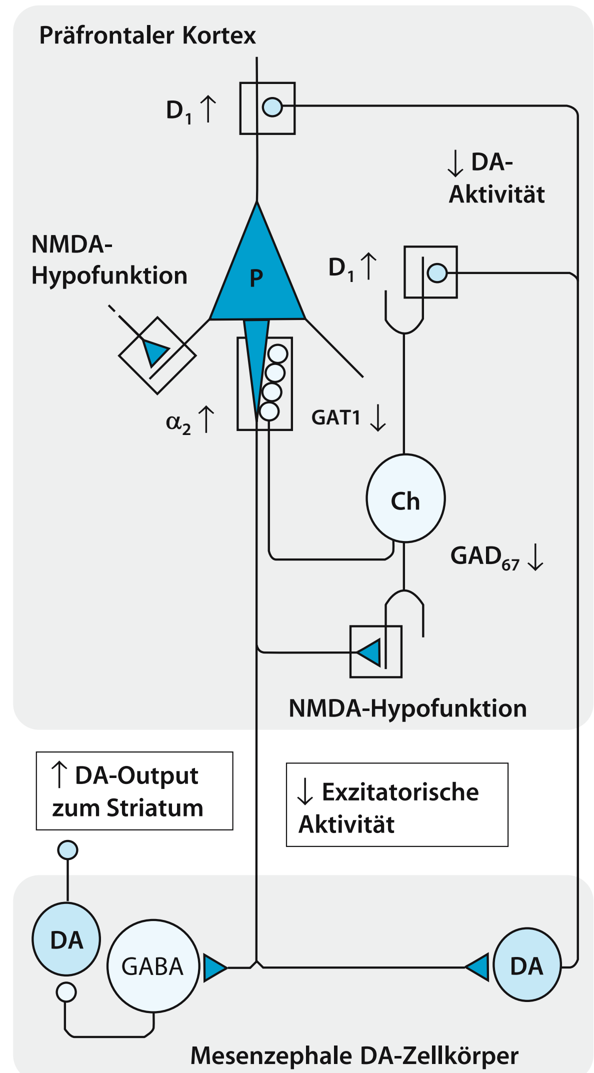
Gerhard Gründer und Andreas Heinz

51.1 Überblick

Eine funktionale Psychopharmakotherapie, wie sie in ihren Grundlagen im ▶ Einführungskapitel formuliert wurde, ist ein innovativer Ansatz, der bislang noch nicht systematisch in der Praxis umgesetzt wird. Es gibt zwar Bestrebungen, die an klassischen nosologischen Entitäten orientierte Pharmakotherapie durch **eine an Zielsymptomen orientierte Therapie** zu ersetzen. Noch immer aber ist dieses Behandlungsprinzip an meist unspezifischen psychopathologischen Symptomen oder Syndromen ausgerichtet. Von dem Ziel, die Behandlung gegen gestörte intermediäre biologische Prozesse (Endophänotypen) zu richten, ist die psychiatrische Pharmakotherapie noch sehr weit entfernt. Endophänotypen sind neurobiologische Krankheitskorrelate, die Teilaspekte des Krankheitsphänotyps abbilden. Sie sind genetisch unmittelbarer und und weniger komplex determiniert als dieser. Es fehlen bisher nicht nur ausreichende Kenntnisse über die Endophänotypen, die in ihrem Zusammenspiel letztendlich einen Krankheitsphänotyp ausmachen. Noch viel weniger ist darüber bekannt, wie sich diese Endophänotypen gezielt pharmakologisch beeinflussen lassen.

So zeigt schon die Gliederung dieses Kapitels, dass die Psychopharmakotherapie, die sich heute ambitioniert »funktional« nennt, in ihrer Orientierung an klinisch definierten Syndromen eigentlich noch **funktionale Psychopathologie** im Sinne van Praags ist (van Praag et al. 1990). Überall dort jedoch, wo zumindest gute Hypothesen zur biologischen Basis definierter Funktionsstörungen existieren, kann eine gezielte pharmakologische Intervention erfolgen. Beispielhaft zeigt dies ◘ Abb. 51.1, die die wesentlichen vermuteten Ursachen und Konsequenzen gestörter dopaminerger Signaltransduktion im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei schizophrenen Störungen zusammenfasst. Aus diesen Hypothesen zur Pathogenese, die Ergebnis der aktuellen neurobiologischen Forschung sind, lassen sich pharmakologische Strategien entwickeln, mit denen die gestörten Prozesse moduliert werden können (▶ 51.6).

Von einem Verständnis der neurobiologischen Basis vieler psychopathologischer Konstrukte sind wir noch weit entfernt (z. B. Negativsymptomatik, ▶ 51.3). Dennoch soll hier ein erster Versuch gemacht werden, einzelnen klinischen Syndromen verschiedene zugrunde liegende biologische Prozesse insoweit zuzuordnen, wie sie nach dem derzeitigen Wissensstand bereits heute gezielt pharmakologisch beeinflussbar erscheinen. Der spekulative Charakter dieses Unterfangens lässt es angeraten erscheinen, sich hier zunächst auf einige wenige zentrale psychopathologische Phänomene zu beschränken. Dabei könnten auch syndromale Konstrukte wie »Angst«, »Depression«, »Zwang« oder »Sucht« hier besprochen werden. Da diese Syndrome aber in den gegenwärtigen Klassifikationssystemen eigene Krankheitsentitäten definie-



◘ **Abb. 51.1.** Übersicht über die wesentlichen vermuteten Ursachen und Konsequenzen gestörter dopaminerger Signaltransduktion im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei schizophrenen Störungen. Eine Minderfunktion von NMDA-Rezeptoren, die exzitatorischen Input zu präfrontalen Pyramidenzellen (*P*) vermitteln, führt zu verminderter Aktivität von kortikalen exzitatorischen Projektionen zu mesenzephalen dopaminergen Neuronen. Dies wiederum hat einerseits eine verminderte Aktivität dieser dopaminergen Neurone, die zum dorsolateralen präfrontalen Kortex zurückprojizieren, zur Folge; andererseits wird die Aktivität von Neuronen, die zum Striatum projizieren, gesteigert. Reduzierte Dopaminkonzentrationen im präfrontalen Kortex führen zu einer kompensatorischen, aber funktionell insuffizienten Heraufregulation von D_1-Rezeptoren. Die Verminderung der NMDA- wie auch der D_1-vermittelten Transmission reduziert die Aktivität von Chandelier-Neuronen (*Ch*), was zu einer Abnahme der aktivitätsabhängigen Expression von GAD1-mRNA, die für GAD_{67} kodiert, führt. Eine Reduktion von GAD_{67} führt zu verminderter GABA-Freisetzung, was wiederum einerseits eine Herunterregulation von GAT1 in Chandelier-Neuronen, andererseits eine Heraufregulation von postsynaptischen α_2-$GABA_A$-Rezeptoren auf den initialen Segmenten der Axone von Pyramidenzellen zur Folge hat; *DA* Dopamin, *GAT* GABA-Transporter, *GAD* Glutamatdecarboxylase. (Aus Gründer 2008)

51

ren und dementsprechend auch in diesem Buch in eigenen Kapiteln besprochen werden, wird auf die Diskussion dieser Dimensionen hier (noch) verzichtet.

51.2 Positivsymptomatik

Positivsymptome werden nicht nur im Rahmen von schizophrenen Störungen beobachtet. Sie treten bei so heterogenen Erkrankungen wie manischen oder depressiven Syndromen, Demenzen oder Deliren auf. Dennoch ist für keine andere Gruppe von Symptomen, unabhängig von der Störung, in deren Rahmen sie beobachtet werden, die Notwendigkeit, diese mit einer spezifischen Substanzklasse zu behandeln, so evident wie für Positivsymptome. Jede Substanz, die gegen Halluzinationen, Wahn oder positive formale Denkstörungen wirkt, entfaltet ein Minimum an **Antagonismus an D_2-artigen Dopaminrezeptoren** (▶ Kap. 29). Das gilt auch für die Gruppe der partiellen D_2-Rezeptorantagonisten mit ihrem ersten Vertreter Aripiprazol.

Vor allem die nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren haben konsistent gezeigt, dass bei psychotischen Störungen, unabhängig von der nosologischen Zuordnung, in subkortikalen Kernen ein **Exzess der dopaminergen Neurotransmission** vorzuliegen scheint. So ist die Aktivität der Dopa-Decarboxylase, eines Enzyms im Dopaminmetabolismus, im Striatum von Patienten mit einer schizophrenen Störung ebenso gesteigert wie bei Patienten mit komplex-partiellen zerebralen Anfällen, die gleichzeitig psychotische Symptome aufweisen, nicht jedoch bei Patienten mit einer solchen Epilepsie ohne psychotische Symptome (Reith et al. 1994).

Der Befund eines beschleunigten Dopaminmetabolismus bei schizophrenen Störungen wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt (z. B. Kumakura et al. 2007). Er findet sein Korrelat in einer bei Schizophrenien erhöhten Sensitivität gegenüber Amphetamin (Laruelle et al. 1996). Eine solche **Hypersensitivität gegenüber Amphetamin** findet sich auch bei Patienten mit einer schizotypen Störung, sie ist allerdings geringer ausgeprägt (Abi-Dargham et al. 2004). Die Autoren der beiden letztgenannten Studien folgern aus ihren Befunden, dass die bei Störungen aus dem schizophrenen Spektrum zu beobachtende dopaminerge Dysregulation eine Trait-Komponente hat, die sowohl bei Patienten mit einer schizotypen als auch bei solchen mit einer remittierten schizophrenen Störung vorliegt. Bei einer Exazerbation einer schizophrenen Störung nimmt die Dysregulation im Sinne einer State-Komponente zu. Bemerkenswerterweise sprechen jene Patienten auf eine antipsychotische Therapie am besten an, die den größten subkortikalen Dopaminexzess aufweisen (Abi-Dargham et al. 2000).

Ein weiterer subkortikaler dopaminerger Marker für psychotische Symptome scheint auch die **striatale D_2-Rezeptordichte** zu sein. Sie findet sich nicht nur bei Schizophrenien erhöht, sondern auch bei Manien mit, nicht jedoch bei solchen ohne psychotische Symptome (Pearlson et al. 1995).

51.2.1 D_2-Rezeptorantagonisten

Die gesteigerte dopaminerge Neurotransmission wird durch **Antipsychotika** reduziert (Gründer et al. 2003). Dabei ist die Behandlung mit einem niedrigaffinen D_2-Rezeptorantagonisten für eine suffiziente antipsychotische Wirkung völlig ausreichend (▶ Kap. 29). Substanzen wie Clozapin und Quetiapin, die mit relativ niedriger Affinität D_2-artige Dopaminrezeptoren antagonisieren, haben den Vorteil, selbst bei sehr hohen Dosierungen D_2-Rezeptoren im Striatum nicht in einem Ausmaß zu blockieren, dass extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) auftreten. Auch Aripiprazol weist aufgrund seines besonderen Wirkmechanismus eine niedrige Inzidenz von EPS auf. Alle D_2-Rezeptorantagonisten mit einer gewissen Affinität zum D_2-artigen Dopaminrezeptor bergen dosisabhängig das Risiko, dass unter der Behandlung EPS auftreten. Ziel jeder künftigen, gegen Positivsymptome gerichteten Pharmakotherapie muss es daher sein, die dopaminerge Neurotransmission in temporolimbischen Hirnstrukturen gerade so weit zu vermindern, dass keine EPS auftreten. Dies erscheint gegenwärtig am ehesten mit niedrigaffinen D_2-Antagonisten oder mit partiellen D_2-Agonisten mit niedriger intrinsischer Aktivität möglich.

Unklar ist derzeit, ob Substanzen **ohne** jede Affinität zu D_2-artigen Dopaminrezeptoren für die Behandlung von Positivsymptomen geeignet sind. Die pharmazeutische Industrie sucht seit Jahrzehnten, bisher ohne Erfolg, nach derartigen Pharmaka. So haben sich z. B. σ-Rezeptorliganden ebenso wie selektive 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten entweder als unwirksam oder Referenzsubstanzen wie Haloperidol unterlegen gezeigt. Es ist bemerkenswert, dass auch diese Substanzen im Tiermodell die dopaminerge Aktivität in mesolimbischen Projektionen hemmen. Diese Pharmaka weisen in kontrollierten Studien der Phase II oftmals eine gewisse, einem Plazebo überlegene, antipsychotische Wirkung auf. Werden sie dann mit Referenzsubstanzen wie Haloperidol verglichen, so reicht ihre Wirksamkeit gegen Positivsymptome nicht an jene des klassischen D_2-Antagonisten heran.

51.2.2 Andere Wirkmechanismen

Zahlreiche neuartige Wirkmechanismen werden gegenwärtig auf ihre Wirksamkeit gegenüber Positivsymptomen geprüft. Beispielsweise wurden kürzlich in einer einzigen Studie vier potenzielle neue Antipsychotika mit jeweils unterschiedlichem Wirkmechanismus, aber ohne

relevante Affinität zu D_2-artigen Dopaminrezeptoren, gegen Haloperidol und Plazebo auf ihre Wirksamkeit bei schizophrenen Störungen geprüft (Meltzer et al. 2004). Es handelte sich um den NK_3-Neurokininantagonisten SR142801, den 5-$HT_{2A/2C}$-Antagonisten SR46349B, den CB_1-Cannabinoidrezeptorantagonisten SR141716 und den NTS_1-Neurotensinantagonisten SR48692. Während weder der CB_1- noch der NTS_1-Antagonist in irgendeiner Hinsicht Plazebo überlegen waren, reduzierten sowohl der NK_3- als auch der 5-$HT_{2A/2C}$-Antagonist die psychotische Symptomatik. Allerdings bildete sich die Wirksamkeit des 5-$HT_{2A/2C}$-Antagonisten SR46349B vor allem in den Dimensionen Negativsymptomatik und Depression ab, während der NK_3-Antagonist SR142801 auch gegen Positivsymptome wirkte (Meltzer et al. 2004). Die Studie wies keine ausreichende Power auf, um einen statistischen Vergleich zwischen Haloperidol und den experimentellen Substanzen zu ermöglichen, doch reichte numerisch keine der experimentellen Substanzen in irgendeiner Dimension an Haloperidol heran.

Box

Wenn die Ergebnisse auch interessante Beziehungen zwischen neuartigen Zielmolekülen und psychopathologischen Dimensionen zeigen, so legt die Studie von Meltzer et al. (2004) doch ein weiteres Mal nahe, dass die ausgeprägtesten Wirkungen gegen Positivsymptome mit D_2-Antagonisten/partiellen Agonisten erreicht werden.

51

Eine interessante, im Moment in der klinischen Prüfung befindliche Substanz ist LY404039, ein Agonist an metabotropen Glutamatrezeptoren vom Typ $mGlu_{2/3}$. Es bleibt abzuwarten, ob dieses Pharmakon eine antipsychotische Wirkung aufweist, die der von D_2-Rezeptorantagonisten vergleichbar ist. In der ersten Phase-II-Studie gegen Plazebo und Olanzapin war LY404039 (ebenso wie Olanzapin) Plazebo signifikant überlegen (Schoepp 2006). Die Effekte, wie sie mit Psychopathologie-Skalen gemessen werden, waren numerisch nicht ganz so ausgeprägt wie unter Olanzapin. Erst Studien mit höheren Dosierungen von LY404039, wie sie im Moment durchgeführt werden, werden zeigen, ob mit LY404039 erstmals ein nichtantidopaminerges antipsychotisches Wirkprinzip gefunden wurde, das die gleiche Effizienz aufweist wie die bisher verfügbaren Antipsychotika.

Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass bei Positivsymptomen, die nicht im Rahmen von Schizophrenien, sondern z. B. im Rahmen von demenziellen Syndromen auftreten, doch auch andere Mechanismen eine den traditionellen Antipsychotika äquivalente Wirkung entfalten. So ist offensichtlich **bei Demenzen** der dopaminerge Tonus durch einen Verlust an cholinergem Tonus gesteigert. Die Verbesserung der cholinergen Neurotransmission kann somit auch antipsychotische Wirkungen entfalten. So wurde der M_1/M_4-Rezeptoragonist Xanomelin zunächst als Antidementivum bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) geprüft. In einer großen plazebokontrollierten Studie an 343 Patienten mit einer AD war die Substanz nicht nur hinsichtlich ihrer prokognitiven Effekte Plazebo überlegen, sie entfaltete auch antipsychotische Wirkungen (Bodick et al. 1997). Wegen der häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen) wurde die Substanz jedoch in dieser Indikation nicht fortentwickelt. Auf diesen und ähnlichen Beobachtungen basieren jedoch Überlegungen, dass auch cholinerge Substanzen antipsychotische Eigenschaften haben könnten (▶ Kap. 29, Desmethylclozapin).

Box

Möglicherweise sind nichtantidopaminerge Pharmaka in Zukunft v. a. in Frühphasen schizophrener Störungen oder bei Krankheitsprodromen indiziert. Sie könnten die Ausbildung von dopaminergen Dysbalancen in subkortikalen Kernen, wie sie offenbar nicht in allen Krankheitsphasen bestehen, verhindern.

51.3 Negativsymptomatik

Das Konzept der Negativsymptomatik hat eine lange Geschichte, die historisch eng an die schizophrenen Störungen gekoppelt ist. Dabei ist das **Syndrom**, phänomenologisch gekennzeichnet durch flachen Affekt, sozialen Rückzug, Anhedonie, Antriebsmangel und Alogie, zunächst diagnostisch völlig unspezifisch. Es finden sich Überlappungen mit depressiven Syndromen, v. a., wenn diese chronifizieren. Zudem kann ein solches Negativsyndrom auch bei anderen psychischen Störungen, z. B. bei bestimmten Persönlichkeitsstörungen, auftreten. Gerade bei diesen fällt die diagnostische Abgrenzung zu einem Prodrom einer schizophrenen Störung gelegentlich schwer. Die enge Assoziation von Positiv- und Negativsymptomen sowie kognitiven Störungen bei Schizophrenien führte in der Arzneimittelentwicklung dazu, ein »Breitspektrum-Antipsychotikum« zu suchen, das gegen alle diese Dimensionen mehr oder weniger gleichmäßig wirksam ist. Daher war (und ist sehr weitgehend immer noch) die gesamte Arzneimittelforschung auf diesem Gebiet durch den Versuch geprägt, ein »atypisches Antipsychotikum« zu finden, das neben der Wirksamkeit gegen Positivsymptome auch gegen Negativsymptome wirksam ist.

Dabei ist heute klar, dass diesen Dimensionen sehr unterschiedliche neurobiologische Substrate zugrunde liegen, die völlig unterschiedlicher pharmakologischer Interventionen bedürfen. Selbst die einzelnen Domänen

des Konstruktes »Negativsymptomatik« sind zwar miteinender korreliert, haben aber womöglich eine unterschiedliche neurobiologische Basis. Diese ist allerdings heute noch weitgehend unbekannt. Untersuchungen dazu wurden, konzeptuell bedingt, v. a. bei schizophrenen Störungen durchgeführt. Hier gehen die Konzepte vorrangig von einem **präfrontal-kortikalen Defizit der dopaminergen Neurotransmission** aus (Weinberger 1987). Bemerkenswerterweise liegen dennoch kaum kontrollierte Therapiestudien vor, in denen dopaminomimetische Pharmaka spezifisch gegen Negativsymptome evaluiert wurden. Eine syndromgerichtete Therapie mit nicht genuin antipsychotisch wirksamen Pharmaka beginnt sich gerade erst zu entwickeln.

51.3.1 Dopaminerge Pharmaka

Da alle Stimulanzien extrazelluläres Dopamin erhöhen, liegt es nahe, diese Substanzen spezifisch zur Verbesserung von Negativsymptomen einzusetzen. Dopaminerge Pharmaka wurden auch angewandt, um kognitive Leistungen zu steigern (▶ 51.6.3).

Erstaunlich ist jedoch, dass es nur eine einzige Studie gibt, die plazebokontrolliert spezifisch die Wirksamkeit von **Amphetamin** gegen Negativsymptome untersucht hat (Sanfilipo et al. 1996). Das mag daran liegen, dass gerade diese Substanzgruppe das erhebliche Risiko in sich birgt, Positivsymptome zu provozieren bzw. zu exazerbieren. **Partielle Dopaminrezeptoragonisten** wie Roxindol, die eine relativ hohe intrinsische Aktivität am D_2-Rezeptor aufweisen, haben günstige Wirkungen auf Negativsymptome, sind gegenüber Positivsymptomen wirkungslos oder haben bei einzelnen Patienten sogar ungünstige Wirkungen (Wetzel et al. 1994). Substanzen mit niedrigerer intrinsischer Aktivität wie Aripiprazol weisen diesen Nachteil nicht auf, ihre dopaminagonistischen Wirkungen sind aber geringer.

In der o. g. Studie war Amphetamin im Mittel Plazebo nicht signifikant überlegen. Positive Wirkungen wurden jedoch bei jenen Patienten beobachtet, bei denen die Negativsymptomatik besonders ausgeprägt war. Auch **Methylphenidat** war in einer kleinen Studie im Crossover-Design an acht Patienten nicht wirksam.

Auch das Stimulans **Modafinil**, das zur Behandlung von pathologisch gesteigerter Tagesmüdigkeit, z. B. bei Narkolepsie, zugelassen ist, war in einer kleinen plazebokontrollierten Studie einem Plazebo hinsichtlich der Verbesserung von Negativsymptomen nicht überlegen (Pierre et al. 2007). Es verbesserte lediglich die Gesamtpsychopathologie. Auch in zwei anderen kleinen kontrollierten Studien konnte keine Wirksamkeit dieser Substanz gegen Negativsymptome nachgewiesen werden; zur Evaluation bei kognitiven Störungen ▶ 51.6.3.

Box

Es gibt erstaunlich wenige Daten zu den Wirkungen von dopaminomimetischen Pharmaka auf Negativsymptome. In den wenigen vorliegenden kleinen kontrollierten Studien waren Stimulanzien sämtlich nicht besser wirksam als Plazebo. Die Anwendbarkeit dieser Art von Substanzen bei schizophrenen Störungen ist sicher durch ihre potenziell ungünstigen Wirkungen auf Positivsymptome begrenzt. Ihre Evaluation bei anderen Störungen steht jedoch aus.

51.3.2 Glutamaterge Pharmaka

Eine **verminderte glutamaterge Neurotransmission** wird heute als zentraler Pathomechanismus in der komplexen Genese schizophrener Störungen betrachtet. Das **Phencyclidin-Modell** gilt gegenwärtig als das beste pharmakologische Modell für schizophrene Störungen (▶ Kap. 10, 11). Anders als durch Stimulanzien lassen sich durch die Gabe des NMDA-Antagonisten Phencyclidin nicht nur Positivsymptome, sondern auch Negativsymptome und kognitive Störungen provozieren. Auch andere NMDA-Rezeptorantagonisten wie Ketamin oder MK-801 können schon beim gesunden Probanden zu einem psychopathologischen Bild mit einer prominenten Negativsymptomatik führen. Pharmaka, die die glutamaterge Neurotransmission positiv modulieren, sind daher bei schizophrenen Störungen relativ gut evaluiert. Die Erfahrungen aus kontrollierten Studien bei anderen Störungen sind demgegenüber sehr begrenzt. Bei Demenzen wurden sie hinsichtlich ihrer prokognitiven Wirkungen geprüft (▶ 51.6.2).

Unter den glutamatergen Pharmaka sind Agonisten (Glycin, D-Serin) bzw. partielle Agonisten (D-Cycloserin) an der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors am besten evaluiert. In mehreren plazebokontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass sie insgesamt eine moderate Wirksamkeit gegen Negativsymptome haben. In der ersten kleinen ($n = 14$) doppelblinden, plazebokontrollierten Studie zur Wirksamkeit von **Glycin** war Glycin als Add-on-Therapie zu einer stabilen antipsychotischen Therapie Plazebo hinsichtlich der Beeinflussung von Negativsymptomen signifikant überlegen (Javitt et al. 1994). Dieser Befund wurde in mehreren kleineren Studien bestätigt. Glycin reduziert Negativsymptome, wenn sie mit der *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) quantifiziert werden, innerhalb von 4–6 Wochen um 20–30%. Die deutlichste Verbesserung von Negativsymptomen findet sich bei den Patienten, die vor Behandlungsbeginn die niedrigsten Glycin-Plasmakonzentrationen aufweisen.

Studien mit D-Serin und D-Cycloserin haben ähnliche Ergebnisse erzielt. In einer plazebokontrollierten Studie

mit 47 Patienten führte **D-Cycloserin** in einer Dosierung von 50 mg zu einer signifikant besseren Reduktion von Negativsymptomen als Plazebo (Goff et al. 1999a). In einer Studie mit höheren Dosen D-Cycloserin (100 mg/d) hatte die Substanz nicht nur keinen Einfluss auf Negativsymptome, sie führte sogar zu einer Zunahme von Positivsymptomen (van Berckel et al. 1999). Die Autoren begründeten dies mit einer Verdrängung des endogenen Liganden Glycin durch diese hohen Dosen D-Cycloserin, wodurch letztlich möglicherweise die glutamaterge Neurotransmission reduziert wird. D-Cycloserin hat partialagonistische Eigenschaften an der Glycinbindundungsstelle, womit die dosisabhängigen Wirkungen erklärt werden könnten. Interessant ist in diesem Zusammenhang die einzige kontrollierte Studie mit D-Cycloserin bei Patienten mit einer therapieresistenten Depression (Heresco-Levy et al. 2006). Hier wurden 250 mg/d zusätzlich zu der fortlaufenden antidepressiven Medikation verabreicht. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen D-Cycloserin und Plazebo hinsichtlich depressiver Symptome. Die Dosis mag jedoch zu hoch gewesen sein, um antidepressive Eigenschaften nachzuweisen.

Noch komplexer wird das Bild jedoch, wenn die Wirkungen des NMDA-Antagonisten **Ketamin** auf depressive Syndrome betrachtet werden. In einer Studie bei Patienten mit therapieresistenter Depression hatte eine Infusion subanästhetischer Dosen von Ketamin antidepressive Eigenschaften, die außerordentlich rasch einsetzten und bei einem Drittel der Patienten auch für eine Woche anhielten (Zarate et al. 2006). Diese Beobachtungen deuten auf eine außerordentlich komplexe Bedeutung glutamaterger Systeme bei Negativsymptomatik/depressiven Syndromen hin, die mit einer einfachen Hyper- oder Hypofunktion dieser Systeme nicht hinreichend erklärt sind.

Bemerkenswert sind auch die Interaktionen der **Glycinagonisten**, wenn sie **zusammen mit Clozapin** gegeben werden. Bei Patienten, die Clozapin erhalten, sind sie nicht nur unwirksam, sondern reduzieren teilweise ihre antipsychotische Wirkung (Potkin et al. 1999). D-Cycloserin verstärkt zwar in einer Dosierung von 50 mg/d, anders als Glycin, in Kombination mit Clozapin Positivsymptome nicht, verschlechtert aber Negativsymptome (Goff et al. 1999b). Diese Wirkungen werden auf positiv modulierende glutamaterge Wirkungen von Clozapin zurückgeführt. Ein partieller Agonist an der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors wie D-Cycloserin kann die positiven Wirkungen, die Clozapin hier offenbar entfaltet, sogar reduzieren.

Auch die positiven Wirkungen des Inhibitors des Glycintransporters 1 (GlyT1), **Sarcosin** (*N*-Methyl-glycin), werden bei Kombination mit Clozapin nicht beobachtet. Auch Sarcosin wirkt nur in Kombination mit einem konventionellen Antipsychotikum oder einem SGA (*second generation antipsychotic*). In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie an 65 Patienten konnte gezeigt werden, dass Sarcosin nicht nur Plazebo, sondern auch D-Serin hinsichtlich verschiedener psychopathologischer Dimensionen überlegen ist (Lane et al. 2005). Alle Patienten waren stabil auf Risperidon eingestellt. Sarcosin wirkte besser als Plazebo und D-Serin hinsichtlich depressiver, kognitiver und Negativsymptome. Hingegen war D-Serin in dieser Studie der Behandlung mit Plazebo nicht signifikant überlegen. Andererseits war Sarcosin in dieser Studie auch bei akut Erkrankten wirksam, während die Wirksamkeit der Glycinagonisten bisher nur bei chronisch-stabilen Patienten gezeigt werden konnte.

Box

Die Wirksamkeit von positiven Modulatoren an der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors und des GlyT1-Inhibitors Sarcosin erscheint hinsichtlich der günstigen Beeinflussung von Negativsymptomen relativ gut belegt. Besonders überzeugend erscheint die Wirkung von Sarcosin.

Zur Wirksamkeit der o. g. glutamatergen Substanzen gegen kognitive Störungen ► 51.6.2.

51.4 Suizidalität

Der Suizid ist die elfthäufigste Todesursache in den USA. 30.000 Todesfälle wurden dort im Jahr 2000 vollzogenen Suiziden zugeschrieben. Dabei sank die alterskorrigierte Suizidrate in den USA von 1981 bis 2000 um 10,9%. Männer begehen viermal häufiger einen Suizid als Frauen, und Weiße sind in den USA doppelt so oft betroffen wie Afroamerikaner. Die Suizidraten, die von einzelnen Staaten berichtet werden, variieren ganz erheblich. Sie reichen von weniger als 1/100.000 Einwohner pro Jahr in einigen Staaten Nordafrikas und des Mittleren Ostens bis zu mehr als 40/100.000 pro Jahr in einigen Staaten Osteuropas und der früheren Sowjetunion. Auf jeden vollzogenen Suizid kommen 10–20 Suizidversuche.

Mehr als 90% der Menschen, die einen Suizidversuch unternehmen oder vollziehen, leiden an einer psychischen Störung. Etwa 60% der Suizide entfallen auf Patienten mit affektiven Erkrankungen, der Rest auf Patienten mit Schizophrenien, Alkohol- und anderen Substanzabhängigkeiten und Persönlichkeitsstörungen (Beautrais et al. 1996). Damit stellt die Suizidalität eine psychopathologische Dimension dar, die über jegliche klassifikatorischen Grenzen hinweg vorkommt. Andererseits unternehmen die meisten Patienten, selbst wenn sie an einer der Störungen mit dem höchsten Suizidrisiko erkrankt sind, keinen Suizidversuch, was auf eine genetisch/biologisch determinierte Prädisposition für suizidales Verhalten hinweist.

Wesentliche Erkenntnisse über die **Neurobiologie der Suizidalität** wurden an Patienten gewonnen, die einen Suizidversuch überlebt haben. Sie unterscheiden sich klinisch und demographisch nicht von Patienten, die einen Suizid vollzogen haben. Die Entschlossenheit zum Suizid und seine Letalität sind miteinander korreliert, und es existieren biologische Determinanten, unter denen Funktionsstörungen serotonerger Systeme beim gegenwärtigen Kenntnisstand die wichtigste Rolle zu spielen scheinen (Mann 2003). Neben Serotonin spielen auch andere Monoamine für suizidales und aggressives Verhalten eine Rolle, v. a. Dopamin (▶ 51.5). Suizidales Verhalten ist oft **vergesellschaftet mit Impulsivität und Aggressivität** (▶ 51.5). So berichten Patienten, die einen Suizidversuch unternommen haben, häufiger als Kontrollpatienten ohne Suizidversuch über impulsive und aggressive Verhaltensweisen (Mann et al. 1999).

Serotonergen Systemen scheint im Rahmen der Verhaltenskontrolle eine zentrale Bedeutung zuzukommen. Zu den vielen Befunden, die auf eine **verminderte Funktion serotonerger Systeme** bei Suizidopfern und Patienten mit Suizidversuchen hindeuten (Übersicht in Mann 2003), zählen z. B.

- reduzierte Liquorkonzentrationen des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES),
- reduzierte Dichten des Serotonintransporters in verschiedenen Hirnregionen und
- eine verminderte Prolaktinfreisetzung auf Fenfluramin.

Fenfluramin führt zu einer Serotoninfreisetzung, die einen Anstieg der Prolaktinkonzentration im Plasma zur Folge hat. Je schwerer und ernsthafter ein Suizidversuch, desto stärker fanden sich die Fenfluramin-induzierte Prolaktinfreisetzung und die 5-HIES-Liquorkonzentration bei den Patienten vermindert (Mann 2003).

Bei Nagern und Primaten führt die Serotonindepletion zu gesteigerter Impulsivität und Aggressivität; Steigerung der serotonergen Neurotransmission reduziert diese. Beim Menschen ist die Situation weniger eindeutig. Zwar stellt eine nicht behandelte Depression das höchste Risiko für einen Suizid bzw. einen Suizidversuch dar, doch wurden in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mehr suizidales Verhalten und Suizididеationen unter Antidepressiva als unter Plazebo beobachtet (Friedman u. Leon 2007). Die amerikanische FDA warnt auch vor der Anwendung bei jungen (18–24 Jahre alten) Erwachsenen, während bei älteren Patienten das Risiko für suizidales Verhalten durch eine antidepressive Pharmakotherapie reduziert wird.

Antisuizidale Wirkungen von Psychopharmaka wurden bisher kaum systematisch evaluiert. Eine unbestrittene antisuizidale Wirkung wird gegenwärtig nur zwei Substanzen zugeschrieben:

- Unabhängig von seinen stimmungsstabilisierenden Wirkungen reduziert **Lithium** suizidales Verhalten sowohl bei Patienten mit bipolaren affektiven Störungen als auch jenen mit rezidivierender unipolarer Depression.
- **Clozapin** vermindert suizidales Verhalten bei Patienten mit schizophrenen Störungen unabhängig von seinen antipsychotischen Eigenschaften.

In einer großen retrospektiven Kohortenstudie wurden die Krankenversicherungsunterlagen von mehr als 20.000 Patienten mit einer bipolaren Störung, die innerhalb eines Zeitraums von acht Jahren mindestens ein Rezept für Lithium, Valproat oder Carbamazepin erhalten hatten, auf Suizidversuche oder Suizide geprüft (Goodwin et al. 2003). Während die Zahl der Patienten, die mit Carbamazepin behandelt worden waren, für einen Vergleich nicht ausreichte, traten unter Lithium signifikant weniger Suizidversuche und vollzogene Suizide als unter Valproat auf. Die Zahl der Suizide in der Lithium-Gruppe betrug 0,7 pro 1000 Personenjahre, in der Valproat-Gruppe 1,7. Lithium wurde bei anderen als affektiven Störungen hinsichtlich seiner antisuizidalen Wirkungen bisher praktisch nicht evaluiert.

Auch für Clozapin werden spezifisch antisuizidale Wirkungen schon lange vermutet. In der gegenwärtig größten Studie, in der diese Hypothese überprüft werden sollte, wurden 980 Patienten mit einer schizophrenen Störung randomisiert entweder mit Clozapin oder mit Olanzapin behandelt (Meltzer et al. 2003). In der Gruppe der mit Clozapin behandelten Patienten traten signifikant weniger Suizidversuche auf als in der mit Olanzapin behandelten Gruppe, und weniger mussten auch wegen Suizidalität hospitalisiert werden oder bedurften anderer Intervention. Wie für Lithium gilt auch für Clozapin, dass die suizidpräventiven Wirkungen nicht über nosologische Grenzen hinweg evaluiert wurden.

Es ist gegenwärtig unklar, über welche Mechanismen Lithium und Clozapin ihre antisuizidalen Effekte entfalten. Beide Substanzen haben profunde Wirkungen auf serotonerge Systeme. Lithium verstärkt die Aktivität der serotonergen Neurotransmission (▶ Kap. 28), und Clozapin ist ein potenter 5-HT$_{2A}$-Antagonist (▶ Kap. 29). Ersteres gilt jedoch auch für viele Antidepressiva und letzteres für die meisten SGAs. So ist z. B. auch Olanzapin ein hochaffiner 5-HT$_{2A}$-Antagonist; dennoch entfaltet die Substanz nicht die gleichen antisuizidalen Eigenschaften wie Clozapin (s. oben). Die Frage, ob SGAs, die mit Ausnahme von Amisulprid sämtlich 5-HT$_{2A}$-Antagonisten sind, Suizidalität wirksamer reduzieren als konventionelle Antipsychotika, die dieses Charakteristikum nicht aufweisen, ist ungeklärt.

Im präfrontalen Kortex von Suizidopfern korreliert die 5-HT$_{2A}$-Rezeptorbindung positiv mit der Ausprägung

ihrer Aggressivität zu Lebzeiten (Oquendo et al. 2006). Dieser Befund könnte nicht nur die Basis für den pharmakotherapeutischen Ansatz von Suizidalität und Aggression mit 5-HT_{2A}-Antagonisten bilden, sondern auch eine gemeinsame neurobiologische Basis dieser beiden Domänen repräsentieren.

51.5 Aggression

Aggression ist ein komplexes Sozialverhalten, das sich im Kontext der Erlangung oder der Verteidigung von Ressourcen entwickelt hat. Es umfasst offene Verhaltensweisen, die zum Ziel haben, einem anderen Individuum (physischen) Schaden zuzufügen. Aggression entsteht immer dann, wenn die Interessen zweier oder mehrerer Individuen miteinander kollidieren. Ein gewisses Maß an aggressivem Verhalten kann einem Individuum Vorteile verschaffen; wenn es jedoch gesteigert ist, durchgängig gezeigt wird oder nicht mehr an einen Kontext gebunden ist, muss es oftmals als pathologisch betrachtet werden. Aggressives Verhalten kann bei zahlreichen psychischen Störungen und in allen Altersklassen beobachtet werden. Es kann durch so unterschiedliche Emotionen wie Wut, Irritation, Frustration, Angst oder auch Freude motiviert sein. Aggressives Verhalten ist insbesondere in der Akutpsychiatrie außerordentlich häufig. Wegen der besonderen davon ausgehenden Gefahr für Behandler und unbeteiligte Dritte, aber auch für den Patienten selbst, stellt es eine besondere therapeutische Herausforderung dar.

51

Aggressives Verhalten ist oft **mit Impulsivität vergesellschaftet** (▶ 51.4). Diese psychopathologischen Dimensionen treten ihrerseits überzufällig häufig auf

- zusammen mit Alkohol-, Nikotin- und anderer Substanzabhängigkeit,
- nach körperlichem oder sexuellem Missbrauch während der Kindheit,
- nach Schädeltrauma oder im Rahmen von anderen neurologischen Erkrankungen.

Diese **Risikofaktoren** sind nicht voneinander unabhängig (Übersicht in Mann 2003). Aggressiv-impulsive Merkmale, Nikotin- und Substanzmissbrauch sowie Depression treten häufig als Syndromcluster auf. Auch Schädeltraumata werden häufiger bei aggressiv-impulsiven Personen oder bei solchen mit Alkohol- oder Substanzmissbrauch beobachtet. Dabei ist die Kausalität bidirektional. Aggressives Verhalten und Substanzmissbrauch können einem Schädeltrauma folgen.

Obwohl die neurobiologische Forschung auch für aggressives und impulsives Verhalten die zentrale Rolle serotonerger Funktionsstörungen plausibel gemacht hat, stellt die primäre Interventionsstrategie gegen Aggression bei psychiatrischen Patienten seit Jahrzehnten unverändert die Behandlung mit **Antipsychotika** dar. Das liegt auch daran, dass randomisierte, doppelblinde Untersuchungen mit dem primären Endpunkt der Aggressionsreduktion noch rar sind. Wenn diese Größe erfasst wird, betrachtet man die Effekte von Psychopharmaka auf diese psychopathologische Domäne oft als sekundäre Zielgröße. Dabei wird gerade die Behandlung mit den klassischen Substanzen Haloperidol und Chlorpromazin noch als Standard betrachtet. Welche Bedeutung dem 5-HT_{2A}-Antagonismus der SGAs für die antiaggressiven Eigenschaften dieser heterogenen Substanzgruppe zukommt, ist noch weitgehend unklar (▶ 51.4).

Clozapin scheint auch hier eine Sonderrolle zu spielen. So wurden Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Haloperidol bei einer Gruppe von 154 Patienten mit einer therapieresistenten schizophrenen Störung doppelblind miteinander verglichen (Volavka et al. 2004). Die Patienten zeichneten sich durch besonders ausgeprägtes aggressives Verhalten aus. Clozapin war Haloperidol signifikant überlegen hinsichtlich der Zahl und des Schweregrades aggressiver Ausbrüche. Die Patienten mit persistierender Aggressivität zeigten auch die geringste Besserung von psychotischen Symptomen. Auch fand sich eine Interaktion zwischen Aggression, Medikationstyp und Ansprechen auf die antipsychotische Medikation: Risperidon und Olanzapin wirkten am besten bei Patienten mit geringerer Aggressivität, während Clozapin bei dieser Patientengruppe besonders gut wirkte.

Box

Wie bei der Pharmakotherapie der Suizidalität gilt auch für die des aggressiven Verhaltens, dass der 5-HT_{2A}-Antagonismus von Clozapin keine hinreichende Erklärung für die besonderen antiaggressiven Eigenschaften der Substanz zu sein scheint.

Bei Kindern mit aggressivem Verhalten im Rahmen verschiedener Störungen (Autismus, ADHS, *conduct disorder*) spielt **Risperidon** eine besondere Rolle. Mit dieser Substanz liegen sogar mehrere doppelblinde Studien gegen Plazebo vor, die ihre antiaggressiven Eigenschaften belegen. Allerdings ist fraglich, ob dies ein Substanzspezifikum ist oder lediglich der weiten Verbreitung der Substanz aufgrund ihres Zulassungsstatus zuzuschreiben ist (▶ Kap. 56).

Die antiaggressiven Eigenschaften von **Lithium** erscheinen nicht so gut belegt wie seine suizidpräventiven Wirkungen. In einer randomisierten, kontrollierten Studie bei Kindern mit *conduct disorder* reduzierte Lithium aggressives Verhalten signifikant besser als Plazebo (Malone et al. 2000). In der mit Lithium behandelten Gruppe wurden 16 von 20 Patienten als Responder gewertet, in der Plazebogruppe lediglich 6 von 20. Allerdings war die Lithiumtherapie mit erheblichen Nebenwirkungen belastet. Auch verschiedene andere kontrollierte

Studien bei verschiedenen Patientengruppen machen dessen antiaggressive Effektivität wahrscheinlich.

Obwohl auch **Antikonvulsiva**, insbesondere **Valproat**, zur Behandlung von impulsivem und aggressivem Verhalten eingesetzt werden, ist die Datenlage, die dies rechtfertigen würde, relativ unzureichend. Es liegen verschiedene kleine, auch plazebokontrollierte Studien bei verschiedenen Störungen (Autismus, AD, Borderline-Störung u. a.) vor, die teilweise keine Überlegenheit von Valproat über Plazebo zeigen. Allerdings reduzierte Valproat in einer der methodisch besten dieser Studien bei 52 Patienten mit einer Borderline-Störung die impulsive Aggressivtät signifikant besser als Plazebo (Hollander et al. 2005). Dabei waren Impulsivität und Aggression vor Behandlungsbeginn wichtige Prädiktoren für ein Ansprechen auf Valproat.

Obwohl die Bedeutung serotonerger Systeme für die Kontrolle aggressiven Verhaltens nahe legen würde, serotonerge Pharmaka intensiv bei Patienten mit aggressiven Verhaltensstörungen zu prüfen, liegen auch für **SSRI** (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer) nur einzelne kontrollierte Studien an kleinen Patientenzahlen vor. In einer randomisierten, doppelblinden Studie an 40 Patienten mit einer Persönlichkeitsstörung, bei denen die impulsive Aggressivität im Vordergrund stand, reduzierte **Fluoxetin** die Zielsymptomatik signifikant besser als Plazebo (Coccaro u. Kavoussi 1997).

Box

Die aktuelle Datenlage lässt sich so zusammenfassen, dass die antiaggressiven Eigenschaften einer ganzen Reihe verschiedener Substanzen wahrscheinlich sind, aber der weiteren Absicherung in größeren Studien bedürfen. Diese Wirkungen scheinen über nosologische Grenzen hinweg zu bestehen.

51.6 Kognitive Störungen

Kognitive Störungen bilden die zentrale psychopathologische Dimension bei demenziellen Syndromen. Erst in den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass das Ausmaß kognitiver Störungen auch die wesentliche Determinante der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit von Patienten mit schizophrenen Störungen darstellt. Während bei diesen beiden Gruppen von Störungen zahlreiche unterschiedliche neuropsychologische Domänen von dem Krankheitsprozess betroffen sind, finden sich umschriebene Defizite auch bei anderen Störungen, z. B. bei der ADHS. Diesen Störungen liegen völlig unterschiedliche neurobiologische und -pathologische Veränderungen zugrunde. Zu der Frage, ob sich kognitive Störungen, die diese Erkrankungen kennzeichnen, dennoch nosologieübergreifend durch die gleichen Substanzen behandeln lassen, liegen inzwischen gute Studien mit verschiedenen Substanzgruppen vor.

51.6.1 Cholinerge Pharmaka

Unter der Vorstellung, dass wie bei der AD auch bei schizophrenen Störungen eine Erhöhung des Angebots an synaptischem Acetylcholin zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung führen müsste, sind in den letzten Jahren alle **Acetylcholinesteraseinhibitoren** (AChI) bei Patienten mit schizophrenen Störungen geprüft worden. Allerdings sind die vorliegenden Studien weder hinsichtlich der Gruppengrößen noch hinsichtlich der Beobachtungszeiträume mit den Untersuchungen, die mit diesen Substanzen bei der Therapie demenzieller Syndrome vorliegen, zu vergleichen. In allen Studien wurde der AChI zusätzlich zu einer fortlaufenden antipsychotischen Medikation verabreicht.

Zahlreiche Einzelfallberichte und Fallserien hatten über positive Wirkungen des AChI **Donepezil** auf kognitive Störungen bei Patienten mit schizophrenen Störungen berichtet. Diese Befunde ließen sich in kontrollierten Studien nicht bestätigen. Keine einzige der meist über 12 Wochen an allerdings kleinen Patientenkollektiven durchgeführten doppelblinden, plazebokontrollierten Studien konnte einen relevanten Effekt von Donepezil auf kognitive Störungen dokumentieren. Dieser Befund wurde zuletzt in einer großen plazebokontrollierten Studie an 250 Patienten über 12 Wochen bestätigt (Keefe et al. 2007). Die Patienten erhielten Donepezil oder Plazebo zusätzlich zu einem SGA. In beiden Gruppen kam es zu einer leichten bis mäßigen Besserung der kognitiven Funktionen. Eine Überlegenheit von Donepezil über Plazebo konnte nicht nachgewiesen werden.

Zwar sind die Erfahrungen mit **Rivastigmin** bei schizophrenen Störungen deutlich begrenzter, doch sind auch diese überwiegend negativ. In der einzigen kleinen doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 24 Wochen konnte eine positive Wirkung von Rivastigmin auf kognitive Störungen bei Patienten mit einer schizophrenen Störung nicht nachgewiesen werden (Sharma et al. 2006).

Während eine kleine doppelblinde, plazebokontrollierte Studie an 16 Patienten eine günstige Wirkung von **Galantamin** auf Gedächtnis und Aufmerksamkeit nahe legte, konnte in einer neueren Studie an 24 Patienten kein positiver Effekt des AChI gefunden werden. Allerdings bestand in der letztgenannten Studie die antipsychotische Therapie in einem konventionellen Antipsychotikum, während in der erstgenannten, positiven Studie alle Patienten mit Risperidon behandelt wurden (Lee et al. 2007). Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass Galantamin und Risperidon kognitive Prozesse möglicherweise synergistisch beeinflussen.

Die fehlenden Wirkungen von AChI auf kognitive Störungen bei Schizophrenien wurden z. T. damit zu erklären versucht, dass die meisten der untersuchten Patienten **Raucher** waren. Bei diesen geht man davon aus, dass nikotinische Acetylcholinrezeptoren desensitisiert sind. Eine Erhöhung des Angebots an synaptischem Acetylcholin durch Hemmung der Acetylcholinesterase ist hier möglicherweise nicht hilfreich. Galantamin unterscheidet sich von den beiden anderen verfügbaren AChI dadurch, dass die Substanz neben der Enzymhemmung zusätzlich eine agonistische Modulation nikotinischer Acetylcholinrezeptoren entfaltet. Aber auch für diese Substanz ist die Datenbasis viel zu schmal und inkonsistent, um ihren breiten klinischen Einsatz bei Patienten mit schizophrenen Störungen zu rechtfertigen.

Box

Kontrollierte Untersuchungen an großen Patientenkollektiven unter sorgfältiger Kontrolle der antipsychotischen Basismedikation und des Raucherstatus sind notwendig, um die Bedeutung von AChI zur Behandlung kognitiver Störungen bei schizophrenen Störungen abschätzen zu können. Damit kann gegenwärtig diese Substanzgruppe nicht generell als prokognitiv gelten.

Die Situation mag für **direkte Agonisten an Acetylcholinrezeptoren** anders sein. Wie in ▶ 51.2 dargestellt, wurde der M_1/M_4-Rezeptoragonist **Xanomelin** zunächst bei Patienten mit einer AD geprüft. Die Substanz erwies sich nicht nur als antidementiv, sondern auch als antipsychotisch wirksam. Studien bei Patienten mit schizophrenen Störungen liegen bisher allerdings nicht vor. Von verschiedenen anderen experimentellen Substanzen, die direkt agonistisch an Acetylcholinrezeptoren wirken, verspricht man sich jedoch prokognitive Wirkungen.

51

Die klinische Entwicklung von **Desmethylclozapin** erscheint dabei am weitesten fortgeschritten. Desmethylclozapin entfaltet am muskarinischen Acetylcholinrezeptor vom Typ M_1 eine agonistische Wirkung (▶ Kap. 29). Über diese Wirkung der Substanz wird eine kortikale Dopamin- und Acetylcholinfreisetzung vermittelt, wovon man sich positive Wirkungen der Substanz auf kognitive Störungen erhofft (Li et al. 2005).

Auch erste Erfahrungen mit Agonisten an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren bei Patienten mit schizophrenen Störungen liegen vor. Der partielle Agonist am nikotinischen α_7-Rezeptor, **DMXB-A**, erhöhte bei 12 Patienten in einem randomisierten, doppelblinden Crossover-Design die neuropsychologische Leistung signifikant mehr als Plazebo (Olincy et al. 2006). Die Verbesserung war mit einer Verbesserung des auditiven sensorischen Gatings assoziiert. DMXB-A steigert auch die kognitive Leistung von gesunden Probanden. Die Substanz wird auch als aussichtsreicher Kandidat für die Behandlung der AD betrachtet. Publizierte Daten liegen hier allerdings noch nicht vor.

Box

Anders als AChI versprechen nach ersten begrenzten Erfahrungen direkte Agonisten an muskarinischen oder nikotinischen Acetycholinrezeptoren, kognitive Leistungen ätiologieunabhängig zu verbessern.

51.6.2 Glutamaterge Pharmaka

Auch glutamaterge Therapieansätze bieten sich prinzipiell für eine Behandlung kognitiver Störungen unabhängig von der zugrunde liegenden Neuropathologie an. Während sie bei schizophrenen Störungen bereits als relativ gut evaluiert gelten können, liegen bei Demenzen bislang erst sehr kleine Studien vor. Die meisten Studien wurden bisher mit **Agonisten an der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors** wie Glycin, D-Serin oder D-Cycloserin durchgeführt. Allerdings wurde in vielen, v. a. den früheren Studien lediglich die Wirksamkeit gegen Negativsymptome evaluiert (▶ 51.3). Erst in den letzten Jahren hat man kognitive Störungen als Zielgröße mit untersucht.

Box

Die Wirksamkeit von positiven Modulatoren an der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors gegen Negativsymptome erscheint zwar relativ gut belegt, die Wirksamkeit gegen kognitive Störungen wurde allerdings in den wenigsten Studien explizit geprüft. Sie erscheint deutlich geringer ausgeprägt.

So reduzierte der partielle Glycinagonist **D-Cycloserin** in einer Studie an insgesamt 47 Patienten zwar Negativsymptome, kognitive Defizite wurden jedoch nicht differenziell beeinflusst (Goff et al. 1999a). Bemerkenswerterweise verringerte D-Cycloserin in einer kleinen plazebokontrollierten Studie im Crossover-Design kognitive Störungen bei 17 Patienten mit AD (Tsai et al. 1999). Allerdings wurden die Wirkungen erst bei Tagesdosen von 100 mg gesehen. Bei Patienten mit Schizophrenien wird bei diesen Dosierungen eine Zunahme von Positivsymptomen beobachtet, was auf den dann zunehmenden Antagonismus von NMDA-Rezeptoren zurückgeführt wird (van Berckel et al. 1999). So scheinen hier zwar die prinzipiell gleichen pharmakologischen Mechanismen aktiv zu sein, die unterschiedliche dopaminerg-glutamaterge Balance bei diesen unterschiedlichen Störungen führt jedoch zu differenziellen biologischen Wirkungen.

Viel versprechend erscheint momentan auch der Ansatz, den Glycintransporter 1 (GlyT1) zu blockieren

(▶ 51.3.2). So verbesserte **Sarcosin** in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie kognitive Störungen (und Negativsymptome) signifikant besser als Plazebo (Lane et al. 2005). Quantitativ waren die Wirkungen von Sarcosin sogar überzeugender als mit Glycinagonisten. Erfahrungen bei Demenzen liegen leider bisher nicht vor.

51.6.3 Dopaminerge Pharmaka

Dopaminerge Therapieansätze kommen wahrscheinlich weniger für Demenzen in Betracht als für alle jene Störungen, bei denen die **präfrontal-kortikale Funktion gestört** ist. Dazu gehört neben den schizophrenen und benachbarten Störungen z. B. auch die ADHS. Für die Behandlung der letzteren bereits zugelassen ist der selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer **Atomoxetin**. Die Substanz sollte theoretisch auch bei anderen Störungen wirksam sein, bei denen ein präfrontal-kortikales dopaminerges Defizit vermutet wird. Im präfrontalen Kortex wird Dopamin wegen des Fehlens des Dopamintransporters über den Noradrenalintransporter in das präsynaptische Neuron wiederaufgenommen. Daher sollte Atomoxetin die synaptische Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex erhöhen. Publizierte Daten zur Wirksamkeit bei kognitiven Störungen im Rahmen von Schizophrenien liegen jedoch bisher nicht vor.

Auch die Behandlung mit **Tolcapon**, einem Inhibitor der Catechol-*O*-Methyl-Transferase (COMT), hat die Erhöhung synaptischer Dopaminkonzentrationen im präfrontalen Kortex zum Ziel. Auch über die COMT wird im präfrontalen Kortex Dopamin inaktiviert. Seine Hemmung führt daher zu einer Steigerung synaptischer Dopaminkonzentrationen. Tolcapon ist zur Behandlung von Patienten mit M. Parkinson zugelassen. Publizierte Daten aus Studien an Patienten mit schizophrenen Störungen liegen noch nicht vor. Bei Gesunden erhöht die Substanz, in Abhängigkeit vom COMT-Genotyp, die kognitive Leistung (Apud et al. 2007). Probanden mit dem *val/val*-Genotyp profitieren von der Substanz, während sich Probanden mit dem *met/met*-Genotyp verschlechtern. Bei letzteren führt die Erhöhung der synaptischen Dopaminkonzentration vermutlich zu einer dopaminergen Überstimulation, die dann wiederum negative Effekte auf die kognitive Leistung hat.

Das Stimulans **Modafinil** hatte in einer kleinen plazebokontrollierten Studie keine bessere Wirksamkeit gegen kognitive Störungen als Plazebo (Hunter et al. 2006). Andere Stimulanzien wie Amphetamine haben zwar bei gesunden Probanden zum Teil prokognitive Effekte, ihre Wirksamkeit hinsichtlich solcher Wirkungen, insbesondere aber auch ihre Sicherheit, ist bei vielen psychischen Störungen bisher nicht evaluiert.

51.7 Ausblick

Die vorstehenden Ausführungen zeigen, dass die Psychopharmakotherapie heute noch weitgehend an den klassischen nosologischen Entitäten orientiert ist. Allerdings wird auch deutlich, dass sich die Therapie mit dem zunehmenden Wissen um die neurobiologischen Grundlagen der psychopathologischen Phänomene nicht mehr gegen Zielsymptome, sondern **gegen gestörte neurobiologische Prozesse** richten wird. Diese Entwicklung wird sich beschleunigen, und mit der Kenntnis der spezifischen Pharmakonwirkungen werden sich neue Erkenntnisse über die Grundlagen psychischer Störungen gewinnen lassen. So entwickeln sich neurobiologische Grundlagenforschung und klinische Forschung aneinander fort. Dies wird schließlich zur Neuformulierung psychiatrischer Klassifikationssysteme führen.

Literatur

Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D et al (2000) Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 97: 8104–8109

Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y et al (2004) Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodobenzamide. Biol Psychiatry 55: 1001–1006

Apud JA, Mattay V, Chen J et al (2007) Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. Neuropsychopharmacology 32: 1011–1020

Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK (1996) Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. Am J Psychiatry 153: 1009–1014

Bodick NC, Offen WW, Levey AI et al (1997) Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. Arch Neurol 54: 465–473

Coccaro EF, Kavoussi RJ (1997) Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. Arch Gen Psychiatry 54: 1081–1088

Friedman RA, Leon AC (2007) Expanding the black box – depression, antidepressants, and the risk of suicide. N Engl J Med 356: 2343–2346

Goff DC, Tsai G, Levitt J et al (1999a) A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 56: 21–27

Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E (1999b) A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 45: 512–514

Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D (2003) Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. JAMA 290: 1467–1473

Gründer G (2008) Pharmakotherapie kognitiver Störungen. In: Kircher T, Gauggel S (Hrsg) Neuropsychologie der Schizophrenien. Springer, Berlin Heidelberg New York, im Druck

Gründer G, Vernaleken I, Müller MJ et al (2003) Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in the brain of schizophrenic patients in vivo. Neuropsychopharmacology 28: 787–794

Heresco-Levy U, Javitt DC, Gelfin Y, Gorelik E, Bar M, Blanaru M, Kremer I (2006) Controlled trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. J Affect Disord 93: 239–243

Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB (2005) Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 162: 621–624

Hunter MD, Ganesan V, Wilkinson ID, Spence SA (2006) Impact of modafinil on prefrontal executive function in schizophrenia. Am J Psychiatry 163: 2184–2186

Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP (1994) Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. Am J Psychiatry 151: 1234–1236

Keefe RS, Malhotra AK, Meltzer HY et al (2007) Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: significant placebo/practice effects in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology, in press

Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I et al (2007) Elevated [18F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [18F]fluorodopa/positron emission tomography study. J Neurosci 27: 8080–8087

Lane HY, Chang YC, Liu YC, Chiu CC, Tsai GE (2005) Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 62: 1196–1204

Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH et al (1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proc Natl Acad Sci USA 93: 9235–9240

Lee SW, Lee JG, Lee BJ, Kim YH (2007) A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of galantamine adjunctive treatment to conventional antipsychotics for the cognitive impairments in chronic schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 22: 63–68

Lewis DA, Gonzalez-Burgos G (2006) Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. Nature Med 12: 1016–1021

Li Z, Huang M, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY (2005) *N*-desmethylclozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1 muscarinic receptors. Neuropsychopharmacology 30: 1986–1995

Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, Cater J, Campbell M (2000) A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. Arch Gen Psychiatry 57: 649–654

Mann JJ (2003) Neurobiology of suicidal behaviour. Nature Rev Neurosci 4: 819–828

Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM (1999) Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. Am J Psychiatry 156: 181–189

Meltzer HY, Alphs L, Green AI et al; International Suicide Prevention Trial Study Group (2003) Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 60: 82–91

Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W; Meta-Trial Study Group (2004) Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 161: 975–984

Olincy A, Harris JG, Johnson LL et al (2006) Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 63: 630–638

Oquendo MA, Russo SA, Underwood MD, Kassir SA, Ellis SP, Mann JJ, Arango V (2006) Higher post-mortem prefrontal 5-HT_{2A} receptor binding correlates with lifetime aggression in suicide. Biol Psychiatry 59: 235–243

Pearlson GD, Wong DF, Tune LE et al (1995) In vivo D_2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 52: 471–477

Pierre JM, Peloian JH, Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR (2007) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia. J Clin Psychiatry 68: 705–710

Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B (1999) Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 156: 145–147

Reith J, Benkelfat C, Sherwin A et al (1994) Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. Proc Natl Acad Sci USA 91: 11651–11654

Sanfilipo M, Wolkin A, Angrist B et al (1996) Amphetamine and negative symptoms of schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 123: 211–214

Schoepp DD (2006) New directions in the treatment of schizophrenia: modulators of mGlu2 and/or mGlu3 receptors. Neuropsychopharmacology 31(Suppl 1): S25

Sharma T, Reed C, Aasen I, Kumari V (2006) Cognitive effects of adjunctive 24-weeks rivastigmine treatment to antipsychotics in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled, double-blind investigation. Schizophr Res 85: 73–83

Tsai GE, Falk WE, Gunther J, Coyle JT (1999) Improved cognition in Alzheimer's disease with short-term D-cycloserine treatment. Am J Psychiatry 156: 467–469

van Berckel BN, Evenblij CN, van Loon BJ et al (1999) D-cycloserine increases positive symptoms in chronic schizophrenic patients when administered in addition to antipsychotics: a double-blind, parallel, placebo-controlled study. Neuropsychopharmacology 21: 203–210

van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS, Brown SL, Korn M, Friedman JM, Wetzler S (1990) Nosological tunnel vision in biological psychiatry. A plea for a functional psychopathology. Ann NY Acad Sci 600: 501–510

Volavka J, Czobor P, Nolan K et al (2004) Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. J Clin Psychopharmacol 24: 225–228

Weinberger DR (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 44: 660–669

Wetzel H, Hillert A, Gründer G, Benkert O (1994) Roxindole, a dopamine autoreceptor agonist, in the treatment of positive and negative schizophrenic symptoms. Am J Psychiatry 151: 1499–1502

Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ et al (2006) A randomized trial of an *N*-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry 63: 856–864

Spezielle Psychopharmakotherapie

52 Pharmakotherapie psychiatrischer Notfallsituationen

Ion-George Anghelescu, Christian Lange-Asschenfeldt und Isabella Heuser

52.1 Überblick

Psychiatrische Notfallsituationen liegen dann vor, wenn die »mentale und soziale Integrität eines Individuums« z. B. durch Agitiertheit, Stupor oder Bewusstseinsstörung »hochgradig gefährdet ist« (Allen 2002); auch akute Suizidalität begründet eine psychiatrische Notfallsituation.

Die medikamentöse Behandlung erfolgt **syndromgerichtet**. Eine wissenschaftlich fundierte, evidenzbasierte Therapie scheitert zumeist am Fehlen klinischer Studien, deren Durchführbarkeit durch eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit der zu untersuchenden Population erschwert wird. Der Vielfalt psychiatrischer Diagnosen bzw. krisenbegünstigender Faktoren steht eine relativ geringe Anzahl notfallpsychiatrisch relevanter Syndrome gegenüber, die sich teilweise überlappen. Die wichtigsten sind in der nachstehenden ◘ Übersicht genannt.

Notfallpsychiatrisch relevante Syndrome

- Psychomotorische Erregungszustände
- Psychomotorischer Stupor
- Störungen des Bewusstseins/der Bewusstheit (Delir, quantitative/qualitative Bewusstseinsstörungen)
- Suizidalität
- Spezielle, durch Psychopharmaka induzierte Syndrome (malignes neuroleptisches Syndrom, anticholinerges Syndrom)
- Psychiatrische Nebenwirkungen anderer Pharmaka

Drei Aspekte spielen bei der **Auswahl von Notfallmedikamenten** eine wesentliche Rolle:

1. Wirkung auf mindestens eines der Zielsymptome,
2. kurze Wirklatenz,
3. Arzneimittelsicherheit.

Spezielle, nur für psychiatrische Notfallsituationen einsetzbare Psychopharmaka gibt es nicht; dennoch empfehlen sich folgende psychotrope Medikamente, wobei ihre pharmakokinetischen Eigenschaften, aber auch ihre Darreichungsform eine große Rolle spielen.

Als Antipsychotika sind die Butyrophenone **Haloperidol**, **Melperon** und **Pipamperon** wegen ihrer Effektivität, ihres Bekanntheitsgrads (bei Ärzten!) und ihrer relativen Sicherheit (Melperon und Pipamperon besonders für psychiatrische und internistisch multimorbide Patienten) und die atypischen Antipsychotika **Amisulprid** (keine einschleichende Aufdosierung wegen der fehlenden Kreislaufwirkungen notwendig), **Aripiprazol**, **Olanzapin** (Wagstaff et al. 2005), **Quetiapin**, **Risperidon** (Hovens et al. 2005) und **Ziprasidon** wegen ihrer guten Verträglichkeit und akuten Wirksamkeit zu nennen. Atypische Antipsychotika haben in der Pharmakotherapie psychiatrischer Akutsituationen an Bedeutung gewonnen und stellen bereits in vielen Fällen und verschiedenen Subgruppen von Patienten (Barak et al. 2006; Pascual et al. 2006; Citrome et al. 2006) eine sinnvolle Alternative zu den konventionellen Antipsychotika dar. Besonders gut sind Präparate ohne oder mit nur gering vorhandener orthostatischer Beeinflussung.

Als Anxiolytikum wird **Lorazepam** als mittellang wirksames Benzodiazepin ohne aktive Metabolite empfohlen. Es hat zudem den Vorteil der Sicherheit bei Anwendung der oral sich schnell auflösenden Darreichungsform (sog. »Expidet«). Es sollte in diesem Zusammenhang jedoch beachtet werden, dass die schnell lösliche Form die orale Aufnahme von Lorazepam zwar sichern hilft, nicht jedoch die Resorptionsgeschwindigkeit erhöht. Die Resorption erfolgt wie bei anderen Tabletten erst im Magen, sodass die Serumkonzentrationsverläufe nicht verändert werden. Antidepressiva, Antidementiva, Phasenprophylaktika oder Psychostimulanzien werden in psychiatrischen Notfallsituationen in der Regel entweder wegen schlechter Steuerbarkeit oder wegen Unwirksamkeit auf die Akutsymptomatik (z. B. wegen mehrwöchiger Wirklatenz) nicht eingesetzt.

Allgemein gilt es, bei der Pharmakotherapie psychiatrischer Akutsituationen verschiedene **Darreichungsformen** zu unterscheiden: intravenös, intramuskulär, lyophilisiert (Schmelztabletten), Lösung und orale Festform (Kapseln, Dragees, Tabletten). So existieren für Lorazepam, Olanzapin und Risperidon z. B. lyophilisierte Darreichungsformen, und Amisulprid und Risperidon stehen als Lösungen zur Verfügung. Olanzapin und Ziprasidon gibt es als intramuskuläre Akut-Darreichungsform (Pascual et al. 2006).

Für das kurz wirksame Depot-Antipsychotikum **Zuclopentixol**, dessen Verbreitung in Notfallsituationen sehr groß ist, existiert bislang noch keine hinreichend breite Datenbasis (Gibson et al. 2004), um für Akutsituationen allgemein empfohlen werden zu können. Einigen Hinweisen für gute Wirksamkeit in den ersten Tagen steht eine 50%ige Rate an extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS) gegenüber (Kumar u. Strech 2005). Für andere Butyrophenone, z. B. **Benperidol**, aber auch für das atypische Antipsychotikum **Aripiprazol** sowie andere Benzodiazepine (z. B. **Diazepam** oder **Oxazepam**) liegen ebenfalls noch keine Studien bei Notfallindikation vor.

Bei der Behandlung **deliranter Zustände,** v. a. im Rahmen des Alkoholentzugssyndroms, hat sich über Jahrzehnte in Deutschland **Clomethiazol** wegen seiner Effektivität und guten Steuerbarkeit bewährt, während es im angloamerikanischen Raum nicht eingesetzt wird, da dort für diese Substanz die Zulassung nicht beantragt wurde.

52.2 Verhalten in der psychiatrischen Akutsituation

Die folgenden **allgemein-psychiatrischen Maßnahmen** sollten der medikamentösen Behandlung des psychiatrischen Notfalls unmittelbar vorausgehen:

- Abschätzung, ob der Patient eine akute Gefahr für Untersucher, Personal und/oder sich selbst darstellt.
- Ausschluss einer unmittelbaren vitalen Bedrohung durch eine internistische oder chirurgische (Grund)-Erkrankung.
- Vorläufige diagnostische Einordnung von **Notfallsyndrom** und vermuteter **zugrunde liegender psychiatrischer Störung** (schizophren, affektiv, Intoxikation, persönlichkeitsimmanent) durch Fremdanamnese wie z. B. durch Polizei, Pflegepersonal oder Angehörige und Verhaltensbeobachtung; eine genauere Diagnosestellung ist initial allerdings häufig nicht möglich.
- Festlegung der Behandlungsstrategie und -modalität (freiwillig vs. unfreiwillig, sofort vs. nach Aufnahme/Übernahme). Besteht Selbst- oder Fremdgefährdung, muss sofort gehandelt werden? Für eine Rechtsgrundlage im Sinne eines Unterbringungsbeschlusses oder einer Eilbetreuung ist ggf. unmittelbar nach Bewältigung der Akutkrise zu sorgen.

Generelle Verhaltensregeln für die psychiatrische Akutsituation

- Schaffen einer ruhigen, aber v. a. sicheren Gesprächssituation (immer direkter Fluchtweg; Anwesenheit von Krankenpflegemitarbeitern, aber nicht in Anwesenheit der Polizei, zumindest jedoch in Rufweite)
- Ruhiges, sicheres Auftreten
- Klare, eindeutige Anweisungen
- Aktives, empathisches Zuhören (Nachfragen, reflektierende Antworten)
- Konsequentes Handeln

52.3 Notfallpsychiatrisch relevante Syndrome und deren Behandlung

52.3.1 Psychomotorische Erregungszustände

Psychomotorische Erregungszustände sind durch ausgeprägte Antriebssteigerung sowie motorische Hyperaktivität, z. T. mit Gereiztheit, Aggressivität und Kontrollverlust, gekennzeichnet. Gelegentlich besteht eine ängstliche Grundstimmung, v. a. bei psychotischen Erregungszuständen und Angststörungen. **Erste Anzeichen** sind

- mangelhafte Kooperation,
- motorische Unruhe,
- Auf- und Abschreiten,
- heftiges Gestikulieren,
- laute Sprache mit Drohgebärden,
- »Starren«,
- Reizbarkeit und
- gewalttätige Handlungen (Treten gegen Türen etc.), die sich bis zur akuten Fremdgefährdung steigern können.

Die **Basistherapie** erfolgt insbesondere bei intoxikierten bzw. bewusstseinsveränderten Patienten mit einem Antipsychotikum, **Haloperidol** 2–5 mg p.o. oder i.v./i.m., ggf. ein- bis zweimalige Wiederholung im Abstand von 30 min, aber maximal 50 mg in 24 h, ggf. im Sinne einer *rapid tranquilization* mit Lorazepam 1–2 mg/h im Wechsel (Hillard 1998). Mehr als 20 mg Lorazepam innerhalb von 24 h bringen allerdings kaum noch zusätzlichen Nutzen. Alternativ kann **Olanzapin** 10–20 mg p.o. oder 10 mg i.m. eingesetzt werden, aber auch i.m.-Injektionen von Ziprasidon in Einzeldosen von 10–20 mg bei einer Tageshöchstdosis von 40 mg. Ein Umsetzen auf orale Medikation sollte innerhalb von drei Tagen erfolgen. Die Kombination von Ziprasidon i.m. mit Benzodiazepinen erscheint weniger problematisch zu sein als die Kombination von Olanzapin i. m. mit diesen Substanzen (Wagstaff et al. 2005). Bei i.m.-Gabe von Olanzapin ist nämlich darauf zu achten, dass **nicht mit Benzodiazepinen kombiniert** wird, da hierunter schwere Atemdepressionen mit Todesfällen aufgetreten sind. Die kardiovaskuläre Sicherheit hingegen scheint relativ hoch zu sein. Ähnliches gilt für Aripiprazol, das als i.m.-Darreichungsform aber gegenwärtig nicht zugelassen ist, da die Datenbasis noch schmal ist. In den USA wird die durch ärztliches Hilfspersonal applizierbare i.m.-Form anscheinend der i.v.-Gabe vorgezogen. Hierzulande wird hingegen die i.v.-Applikation favorisiert, da sie mehr Sicherheit in der Anwendung verspricht.

Leider gibt es nur sehr wenige Studien mit Patienten, die akut hocherregt zur Aufnahme kommen, da meist keine Einwilligungsfähigkeit in eine Medikamentenuntersuchung vorliegt. Die Arbeiten, denen die verschiedenen praxisrelevanten Maßnahmen zugrunde liegen, beziehen sich zumeist auf die parenterale Haloperidol-Gabe in Kombination mit Benzodiazepinen (insbesondere Lorazepam, aber auch Diazepam). Diese Studien zeigen, dass **Haloperidol in Kombination mit Benzodiazepinen**, beide in parenteraler Form, die gute Wirksamkeit der Haloperidol-Monotherapie mit der besseren Verträglichkeit einer Benzodiazepin-Monotherapie verknüpft (Salzman et al. 1991; Bieniek et al. 1998). Eine kleinere Studie, die **Risperidon** mit **Haloperidol** jeweils **mit Lorazepam** kombiniert und gegen Lorazepam-Monotherapie prüft, fand

keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Veser et al. 2006). Eine weitere dreiarmige Studie vergleicht **Midazolam, Lorazepam und Haloperidol** bei akut aggressiven Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen. Hier fand sich eine Überlegenheit von Midazolam bezüglich der Wirklatenz bei vergleichbarer Wirkstärke (Nobay et al. 2004).

Box

Additive Effekte bei sedierend wirkender Vormedikation können auftreten. Insbesondere sind Komplikationen bei i.v.-Applikationen von Benzodiazepinen unter Clozapin und Olanzapin beschrieben, sodass die Anwendung dieser Kombination nur speziellen Situationen vorbehalten bleiben sollte (z. B. starke Erregung bei mit Clozapin vorbehandelten Patienten oder u. U. beim malignen neuroleptischen Syndrom).

52.3.2 Delirante Syndrome

Ein Delir ist eine akute Psychose unterschiedlicher, häufig multifaktorieller Genese. **Leitsymptome** sind Bewusstseins- bzw. Bewusstheitsstörungen, Aufmerksamkeits- und kognitive Störung (z. B. amnestisches Syndrom, Verwirrtheit) sowie Desorientierung.

Zusätzlich können Wahrnehmungsstörungen mit v. a. optischen Halluzinationen und illusionären Verkennungen, erhöhte Suggestibilität, psychomotorische Unruhe und Erregung, z. T. mit Bewegungsstereotypien, vorkommen. Außerdem sind fokal-neurologische Symptome wie Ataxie, Dysarthrie, Tremor und vegetative Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hyperhidrose, Hyperthermie und Tachykardie sowie Blutdruckanstiege nicht selten.

Charakteristisch sind die Entwicklung der Symptomatik bis zum Vollbild innerhalb kurzer Zeit (typischerweise Stunden bis wenige Tage) und ein Fluktuieren der Ausprägung. Delirante Syndrome können potenziell lebensbedrohliche Zustände darstellen, weshalb eine kontinuierliche Überwachung dringend geboten ist. Ätiologisch liegen v. a. Entzugssyndrome (hauptsächlich Alkoholentzugssyndrome), Intoxikationen sowie Komplikationen bei internistischen und neurologischen Erkrankungen zugrunde. Besonders gefährdet, delirante Syndrome zu entwickeln, sind ältere, multimorbide Patienten, die eine Vielzahl verschiedener Medikamente einnehmen und nicht genügend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Vorgehen bei Verdachtsdiagnose Delir

Sind die Leitsymptome eines Delirs vorhanden, sollte die Ursache gefunden werden. Folgende Untersuchungen sind hierbei sinnvoll:

- körperliche Untersuchung,
- Vitalparameter, EKG, Körpertemperaturmessung,
- laborchemische Parameter (z. B. Alkoholserumkonzentration, Glucose, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter im Serum, Entzündungszeichen und Blutbild),
- Urinstatus mit Drogenscreening,
- Röntgen-Thorax,
- wenn möglich, MRT oder CT des Schädels,
- evtl. EEG zum Ausschluss epileptischer Aktivitäten,
- ggf. Lumbalpunktion.

Notfalltherapie beim Delir (außer Alkoholentzug)

Die **Basistherapie** erfolgt mit einem Antipsychotikum, **Haloperidol** 1–2 mg p.o. oder i.v. 2- bis 4-stündlich, wobei schweregradabhängig ggf. eine Dosiserhöhung erwogen werden sollte, bei älteren Patienten eine deutlich niedrigere Dosis. Unter **Clomethiazol** ist auf Atem- und Kreislaufdepression sowie bronchiale Hypersekretion zu achten. Alternativ können Benzodiazepine statt Clomethiazol eingesetzt werden, z. B. **Lorazepam** 0,5–2 mg p.o. (ungefähr 1 mg Lorazepam entsprechend 2 Kapseln Clomethiazol) oder i.v./i.m. 2- bis 4-stündlich. Bei Verdacht auf Intoxikationen sind sedierende Medikamente zu vermeiden. Allerdings gibt es z. B. beim Alkoholentzug bei chronischem Missbrauch nicht selten den Fall, dass ein »relatives« Abstinenzsyndrom vorliegt, wenn Patienten noch einen Restalkoholblutspiegel haben, gleichzeitig aber schon Entzugszeichen. Tab. 52.1 gibt Therapieempfehlungen, die sich aus der Ätiologie ableiten lassen.

Tab. 52.1. Übersicht über Differenzialdiagnose und Notfalltherapie deliranter Syndrome

Differenzialdiagnose	Therapie
Delir bei Alkoholentzug	Clomethiazol (alternativ Lorazepam) ggf. zusätzlich Haloperidol Kein Alkohol!
Delir bei Benzodiazepinentzug	Sukzessiver Entzug (ggf. über Wochen) ggf. Haloperidol
Delir bei Drogenintoxikation	Sofortiger Drogenentzug Haloperidol
Delir als Nebenwirkung von Psychopharmaka (z. B. zentrales Serotonin- oder anticholinerges Syndrom)	Sofortiges Absetzen oder starke Reduktion der Arzneimittel (entsprechend dem Schweregrad des Delirs) bei Erregung ggf. zusätzlich Haloperidol und/oder Lorazepam Physostigmin nur in der Intensivmedizin
Delir bei körperlichen Erkrankungen	Primäre Behandlung der Grunderkrankung ggf. zur Sedierung Melperon bei Agitation Haloperidol ggf. adjuvant Benzodiazepine

52.3.3 Quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen

Bei quantitativen Bewusstseinsstörungen handelt es sich um **Störungen der Vigilanz** mit den Ausprägungen von Benommenheit/Somnolenz über Sopor bis zum Koma. Sie bilden eine phänomenologische Einheit und unterscheiden sich lediglich im Schweregrad, wie er z. B. mittels der *Glasgow Coma Scale* ermittelt werden kann. Psychopharmaka sind in der Regel bei Bewusstseinsstörungen kontraindiziert (und häufig auch nicht nötig), wobei die diagnostische Abklärung und ggf. intensivmedizinische Behandlung Vorrang hat. Als Beispiel für eine qualitative Bewusstseinsstörung dient die **dissoziative Störung.**

Somnolenz

Als Somnolenz wird eine Vigilanzminderung mit vermehrter Schlafneigung bei noch möglicher Erweckbarkeit auf Ansprache bezeichnet. Zusätzlich besteht eine psychomotorische Verlangsamung mit herabgesetzter Reaktionsfähigkeit sowie meist auch eine Aufmerksamkeitsstörung. Es gibt verschiedene Ätiologien, wobei die neurologischen (z. B. Epilepsie, meist postiktal, entzündliche Prozesse wie Meningitis oder Enzephalitis, metabolische Enzephalopathien, Hirnstammprozesse, Schädel-Hirn-Traumata) überwiegen. Allerdings ist – v. a. bei jüngeren Patienten – auch an Intoxikationen zu denken. Hyperglykämien, Hypothyreosen, Elektrolytstörungen und Komplikationen bei schweren Allgemeinerkrankungen können ebenfalls mit somnolenten Zuständen vergesellschaftet sein.

Wie in den meisten psychiatrischen Notfallsituationen, sollten auch hier eine körperliche Untersuchung, eine laborchemische Bestimmung der Elektrolyte, der Entzündungs-, der Leber- und Nierenparameter, des Glucosespiegels, der Schilddrüsenwerte, des Blutbilds und des Urinstatus inklusive Drogenscreening und ggf. auch eine Lumbalpunktion durchgeführt werden. Meist empfiehlt sich auch eine zerebrale Bildgebung. Bei Somnolenz im Rahmen einer hepatischen Enzelopathie oder einer Intoxikation mit Benzodiazepinen kann ein Versuch mit **Flumazenil** i.v. (fraktioniert 0,1–1 mg) versucht werden. Zuvor sollte aber der Ausschluss einer epileptischen Aktivität im EEG erfolgt sein.

Sopor und Koma

Unter Sopor wird eine Vigilanzminderung mit kurzfristiger Erweckbarkeit nur durch starke Schmerzreize bei fehlender Spontanmotorik verstanden. Das Koma ist ein Zustand tiefer Bewusstlosigkeit mit überwiegend fehlender Responsivität, auch auf Schmerzreize; ungezielte Abwehrbewegungen sind allerdings möglich. Schutzreflexe können vorhanden sein oder fehlen. Bezüglich Ätiologie und Diagnostik sollte prinzipiell wie bei der Somnolenz vorgegangen werden. Intensivüberwachung ist jedoch notwendig, ggf. mit Sicherstellung von Atmung und Kreislauffunktionen.

Dissoziative Störung

Bei der sog. dissoziativen Störung, die früher auch als »Dämmerzustand« bezeichnet wurde, handelt es sich um eine vorübergehende Bewusstseinsveränderung bzw. traumartige Einengung des Bewusstseins. Die Handlungsfähigkeit ist, bei zumeist verminderter intentionaler Spannweite, erhalten. Die dissoziative Störung ist vom dissoziativen Stupor terminologisch und differenzialdiagnostisch abzugrenzen. Charakteristisch ist ein teilweiser oder völliger Verlust der normalen Integration von Erinnerungen an die Vergangenheit sowie des Identitätsbewusstseins, unmittelbarer Wahrnehmungen und der bewussten motorischen Kontrolle. Häufig sind psychomotorische und kognitive Verlangsamung sowie teilnahmslos-apathisches Verhalten, wobei Affektdurchbrüche und Erregungszustände perakut auftreten können. Zum Teil besteht forensische Relevanz durch oft persönlichkeitsinkongruentes, fremdaggressives und/oder impulsives Verhalten. Typisch ist eine Amnesie für den Zeitraum des Auftretens, gelegentlich mit sog. »Erinnerungsinseln«. Bezüglich der Ätiologie ist in erster Linie an Epilepsien (v. a. postiktal, aber auch iktal als Anfallsäquivalent) zu denken, weiterhin an einen pathologischen Alkoholrausch, an Schädel-Hirn-Verletzungen, an eine progressive Paralyse oder andere entzündliche Prozesse. Zur **Diagnostik** sollten eine körperliche Untersuchung, Laborchemie, zerebrale Bildgebung, EEG und ggf. eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.

Bezüglich der **Differenzialtherapie** ist festzuhalten, dass bei epileptischer Genese bzw. sicherem Ausschluss einer Intoxikation Benzodiazepine, z. B. **Lorazepam** 2 mg i.v./i.m., beim pathologischen Alkoholrausch auch **Haloperidol** 2–10 mg p.o. oder i.v./i.m. eingesetzt werden. Grundsätzlich sollten bei Minderung des Bewusstseins Medikamente **parenteral** verabreicht werden.

52.3.4 Psychomotorischer Stupor

Unter einem psychomotorischen Stupor wird ein abnormer Zustand psychomotorischer Hemmung mit eingeschränkter bzw. aufgehobener Reaktivität auf Umweltreize und erloschener Sprachproduktion (Mutismus) verstanden. Das Wachbewusstsein ist voll erhalten, eine Amnesie besteht in der Regel nicht. Die Ätiologie ist vielfältig, das Syndrom kann bei verschiedenen psychiatrischen und internistischen Grunderkrankungen auftreten.

Schizophrener Stupor

Bei der katatonen Schizophrenie kommt es zu psychomotorischer Hemmung, meist zusammen mit Mutismus und

Stupor. Beobachtet werden kann hierbei auch das Phänomen der **wächsernen Biegsamkeit** (*flexibilitas cerea*): Hierbei wird die Position der passiv bewegten Extremität in z. T. grotesken Stellungen beibehalten. Ein abruptes Umschlagen von katatonem Stupor in einen katatonen psychomotorischen Erregungszustand ohne offensichtlichen äußeren Anlass ist möglich. Sehr selten kann es zur sog. **perniziösen Katatonie**, einem lebensbedrohlichen Zustand mit Fieber (febrile Katatonie), autonomer Entgleisung, Akrozyanose, Petechien und Bewusstseinstrübung kommen. Differenzialdiagnostisch ist ein malignes neuroleptisches Syndrom abzugrenzen.

Ist die Genese des Stupors unbekannt, sollte folgende **Notfalltherapie** durchgeführt werden: Initialversuch mit **Lorazepam**, z. B. 2,5 mg Expidet p.o. oder 2–4 mg i.v./i.m. Bei ausbleibendem Erfolg ist dann ein Antipsychotikum zu geben, z. B. **Haloperidol** 5–10 mg p.o. oder i.v./i.m., aber nur, wenn ein malignes neuroleptisches Syndrom ausgeschlossen wurde. Bei perniziöser Katatonie ist zusätzlich Kühlung, Volumensubstitution, ggf. eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Eine Elektrokrampfbehandlung (EKT) ist nach Ausschluss einer Enzephalitis zu erwägen.

Depressiver Stupor

In diesen Fällen steht eine ausgeprägte Antriebsminderung mit psychomotorischer und kognitiver Hemmung (früher oft als »Pseudodemenz« bezeichnet) im Vordergrund. Die affektive Resonanzfähigkeit kann bis zur Affektstarre eingeschränkt sein, häufig bestehen Negativismus und Mutismus. Ein Blickkontakt ist meistens vorhanden, das Verhalten bei Exploration wirkt passiv-duldend, weniger autistisch und bizarr (Differenzialdiagnose katatone Schizophrenie).

Als **Notfalltherapie** beim depressiven Stupor haben sich Benzodiazepine als günstig erwiesen, beispielsweise **Lorazepam** (z. B. 2,5 mg p.o. als Tablette oder Expidet oder i.v./i.m.). Häufig gelingt es dann bei verbesserter Kooperation des Patienten, die Anamnese (Medikamente!) zu erfragen und dadurch Klarheit über die zugrunde liegende affektive Erkrankung und ggf. Suizidalität zu erlangen.

Manischer Stupor

Bei einer manischen Episode kann z. B. durch extreme Gedankenbeschleunigung oder psychotische Symptome die Handlungsfähigkeit bis hin zur Entwicklung eines Stupors eingeschränkt sein. Auch kann ein stuporöses Syndrom bei manisch-depressiven Mischbildern mit oder ohne psychotische Merkmale auftreten.

Als **Notfalltherapie** bei manischem Stupor hat sich die Gabe von Benzodiazepinen bewährt, beispielsweise **Lorazepam** (z. B. 2,5 mg als Expidet p.o. oder i.v./i.m.). Die stationäre Verlaufsbeobachtung und ggf. phasenprophylaktische Einstellung sind selbstverständlich.

Katatoner Stupor (nichtpsychotisch)

Phänomenologisch besteht Ähnlichkeit mit dem Stupor bei katatoner Schizophrenie. Differenzialdiagnostisch wegweisend sind pathologische Befunde bei der internistischen bzw. neurologischen Diagnostik. Als Ätiologie sind v. a. entzündliche und intoxikationsbedingte katatone Störungen zu unterscheiden, aber auch Störungen bei zerebraler Raumforderung und Epilepsie.

Als **Notfalltherapie** gilt es, neben der Behandlung der Grunderkrankung ggf. ein Antipsychotikum, z. B. Haloperidol 2–10 mg p.o. oder i.v./i.m., zu applizieren.

Dissoziativer Stupor (psychogener Stupor)

Bei bestehender psychomotorischer Hemmung mit Mutismus sowie fehlender oder stark eingeschränkter Reagibilität auf äußere Reize finden sich unauffällige körperliche Befunde. Anamnestisch sind meist keine psychiatrischen Achse-I-Störungen festzustellen. Diagnostisch wegweisend sind unmittelbar bzw. kurz vorausgegangene belastende Ereignisse, wobei der Fremdanamnese eine besonders große Bedeutung zukommt. Häufig liegt eine auffällige Persönlichkeitsakzentuierung vor (▶ 52.3.3, dissoziative Störung).

Als **Notfalltherapie** beim psychogenen Stupor sollte eine Reizabschirmung, eine Distanzierung vom belastenden Ereignis bzw. den belastenden Faktoren geschaffen werden, wobei ein Gespräch in ruhiger, neutraler Umgebung gesucht werden sollte. Die Gabe von Benzodiazepinen, beispielsweise **Lorazepam** (z. B. 2,5 mg Expidet p.o. oder i.v.), kann sinnvoll sein. Insofern ist das Ansprechen auf Lorazepam **kein** differenzialdiagnostisches Instrument (Wetzel et al. 1988). ◘ Tab. 52.2 gibt eine Zusammenfassung über die Differenzialdiagnose und – davon abgeleitet – die Therapie stuporöser Zustände.

◘ Tab. 52.2. Übersicht über Differenzialdiagnose und Notfalltherapie stuporöser Zustände

Differenzialdiagnose	Therapie
Stupor bei katatoner Schizophrenie	Initial Lorazepam; Haloperidol oder Olanzapin[a]
Depressiver bzw. manischer Stupor	Lorazepam nach Abklingen des Akutzustands antidepressive bzw. antimanische/stimmungsstabilisierende Behandlung
Stupor bei organischer katatoner Störung	Haloperidol, Behandlung der Grunderkrankung, bei substanzinduzierter Genese Absetzen bzw. Entzug der verursachenden Substanz
Dissoziativer Stupor	Lorazepam ggf. psychotherapeutische Krisenintervention

[a] Die Kombination von Olanzapin i.m. plus Lorazepam ist bisher nicht geprüft und sollte vermieden werden

52.3.5 Suizidalität

Suizidalität kommt als Symptom bei allen psychiatrischen Erkrankungen vor, v. a. bei affektiven Störungen, schizophrenen Psychosen, alkoholbezogenen und Persönlichkeitsstörungen (insbesondere Borderline-Persönlichkeitsstörung), aber auch unabhängig von psychiatrischen Krankheitsbildern (z. B. »Bilanzsuizid«, Lebenskrisen, v. a. Verlust, Trennung, drastische, äußerlich geprägte Änderung der Lebensweise und schwere Kränkungen). Hier spielen Persönlichkeitsfaktoren oft eine wichtige Rolle. Bei 90% aller Suizide liegt eine psychiatrische Erkrankung zugrunde (bei ca. 60% eine affektive Störung).

Box

Wichtig ist, dass jede stattgehabte suizidale Handlung das Risiko für weitere Suizidhandlungen deutlich erhöht. Aus diesem Grund sollten alle Suizidversuche – mögen sie auch noch so »untauglich« erscheinen – ernst genommen werden und dürfen keinesfalls bagatellisiert werden.

Diagnoseunabhängig können drei **Prägnanztypen suizidalen Verhaltens**, jeweils nach unterschiedlicher Ätiologie und Prognose, unterschieden werden:
1. ängstlich-agitierter Prägnanztyp: z. B. im Rahmen schwerer depressiver Störungen oder Angststörungen und schizophrener Psychosen,
2. impulsiv-aggressiver Prägnanztyp: z. B. bei Borderline-Persönlichkeitsstörung, Alkoholabhängigkeit vom Typ II nach Cloninger,
3. anhedon-hoffnungsloser Prägnanztyp: z. B. bei schizophrener Negativsymptomatik oder chronifizierten depressiven Störungen.

Ein generell höheres **Suizidrisiko** haben Männer, ältere und allein lebende Menschen, psychiatrisch ersterkrankte Patienten sowie, alters- und diagnoseunabhängig, Patienten mit schlechtem Behandlungserfolg. Besonders gefährdet sind weiterhin Personen mit Suizidversuchen in der Anamnese und diagnoseübergreifend Patienten mit aktuell depressiver oder dysphorisch-agitierter Symptomatik. Gute familiäre, soziale und berufliche Bindungen stellen protektive Faktoren dar.

Umgang mit suizidalen Patienten

Jede Suizidäußerung des Patienten ist ernst zu nehmen, eine ausführliche Exploration ist zwingend notwendig. Die früher nicht selten geäußerten Befürchtungen, gerade persönlichkeitsgestörte Patienten würden »erst auf die Idee gebracht werden«, wenn man deren Suizidgedanken beachte bzw. aktiv danach frage, haben sich als haltlos erwiesen. Die **ausführliche Anamnese** ist zur Einschätzung der akuten Gefährdung wichtig. Bei Verdacht auf Suizidalität muss diese offen thematisiert werden, die Absprachefähigkeit des Patienten ist zu beurteilen.

Akut suizidale Patienten oder solche mit bereits stattgehabtem Suizidversuch sind unverzüglich in Begleitung in eine psychiatrische Klinik einzuweisen, bei fehlender Krankheitseinsicht oder Behandlungsbereitschaft kann eine Einweisung nach dem Betreuungsgesetz bzw. dem Psychisch-Kranken-Gesetz (Psych-KG) notwendig werden. Wichtige, vorher zu klärende Fragen sind:
- Bestehen schon konkrete Vorstellungen, oder sind schon Vorbereitungen für einen Suizid getroffen?
- Drängen sich Suizidgedanken passiv auf?
- Wurden Suizidabsichten bereits angekündigt?
- Haben sich zwischenmenschliche Kontakte in der letzten Zeit reduziert?

Als **Notfalltherapie** bei Suizidalität sollte stets abhängig von der Grunderkrankung vorgegangen werden, grundsätzlich sollte kombiniert pharmako- und psychotherapeutisch behandelt werden:
- Die Suizidalität bei **psychotischen Angst- und Erregungszuständen** erfordert die konsequente antipsychotische Behandlung, zusätzlich die Behandlung mit Benzodiazepinen (z. B. Lorazepam 2–4 mg/d).
- Bei Suizidalität im Rahmen von **depressiven Störungen** ist analog eine konsequente antidepressive Pharmakotherapie, zusätzlich die Gabe von Benzodiazepinen (z. B. Lorazepam 2–4 mg/d), sinnvoll. Bei psychotischen Symptomen ist eine zusätzliche antipsychotische Behandlung indiziert.
- Bei Suizidalität im Rahmen **schwerer Angststörungen** sollte eine vorübergehende Gabe von Benzodiazepinen, trotz relativer Kontraindikationen, erwogen werden (z. B. Lorazepam 2–4 mg/d).
- Gleiches gilt für suizidale Krisen bei **Persönlichkeitsstörungen**, bei denen ebenfalls zusätzliche Gaben von Benzodiazepinen (z. B. Lorazepam 2–4 mg/d) oder niedrig dosierte Antipsychotika hilfreich sein können, um Anspannung und autoaggressive Impulse zu reduzieren.
- Falls sich suizidale Krisen bei **Suchterkrankungen** entwickeln, ist bei akuter Drogenintoxikation zunächst eine stationäre Behandlung zur Entgiftung (▶ Kap. 39) notwendig.

Krankheitsunabhängig ist für ausreichend Nachtschlaf (v. a. Durchschlafen) zu sorgen. Empfehlenswert ist ggf. eine Dosisverteilung mit höherer Dosis des Antipsychotikums bzw. Antidepressivums am späten Abend. Eventuell kann auch eine zusätzliche Verordnung eines Hypnotikums sinnvoll sein.

Suizidprävention

Wichtigste Maßnahme zur längerfristigen Suizidprävention bei psychiatrischen Erkrankungen ist die Durchfüh-

rung einer Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe (je nach Diagnose antipsychotisch, antidepressiv bzw. phasenprophylaktisch oder kombiniert). Bei schizophrenen Psychosen wurde unter Behandlung mit **Clozapin** eine Abnahme des Suizidrisikos festgestellt (Hennen u. Baldessarini 2005). Bei bipolaren affektiven Störungen hat eine längerfristige **Lithiumtherapie** über stimmungsstabilisierenden Effekt hinaus auch eine suizidpräventive Wirkung (Keller 2004).

Box

Je akuter und ausgeprägter die Suizidalität ist, desto mehr muss zunächst die sedierende Komponente der medikamentösen Therapie betont werden. Eine kontinuierliche Überwachung und Betreuung des Patienten ist selbstverständlich. Der Patient sollte möglichst frühzeitig mit dem auch langfristig weiterbehandelnden Arzt in Kontakt gebracht werden, um ein Vertrauensverhältnis aufzubauen.

52.3.6 Psychopharmaka als Ursache psychiatrischer Akutsituationen

Psychopharmaka selbst können psychiatrische Akutsituationen verursachen, wie in Tab. 52.3 zusammenfassend dargestellt.

Dabei ist die differenzialdiagnostische Unterscheidung morbogener Symptome und medikationsassoziierter Nebenwirkungen nicht immer leicht zu treffen.

Tab. 52.3. Psychiatrische Akutsituationen durch Psychopharmaka

Substanzgruppe	Symptome und Therapie
Antidepressiva	
Antidepressiva ohne sedierende Eigenschaften	Psychomotorische Unruhe, Umtriebigkeit, Erregtheit **Therapie:** Reduktion bzw. Absetzen des Präparates, evtl. Umsetzen auf ein sedierendes Antidepressivum
SRI und SSRI	Zentrales Serotoninsyndrom: z. T. delirante Symptomatik, Erregungszustände, Euphorie **Therapie:** Absetzen des Präparats, symptomatische Therapie, ggf. Behandlung mit Methysergid bzw. Cyproheptadin
Antidepressiva mit anticholinerger Begleitwirkung	Zentrales anticholinerges Syndrom: agitierte Verlaufsform mit deliranter Symptomatik **Therapie:** Absetzen des Präparats, symptomatische Therapie, ggf. zusätzlich Benzodiazepine
Antipsychotika	
Allgemein	Akute depressive Verstimmungen bis hin zur Suizidalität **Therapie:** Reduktion bzw. Umstellung des Präparats, ggf. Benzodiazepine, Antidepressiva Psychomotorische Unruhe, Umtriebigkeit, Erregtheit (v. a. in hohen Dosisbereichen; DD: Akathisie) **Therapie:** Reduktion bzw. Absetzen des Präparats, evtl. zusätzlich Benzodiazepine
Antipsychotika mit anticholinerger Begleitwirkung	Zentrales anticholinerges Syndrom: agitierte Verlaufsform mit deliranter Symptomatik **Therapie:** Absetzen des Präparats, symptomatische Therapie, ggf. zusätzlich Clomethiazol bzw. Benzodiazepine

Malignes neuroleptisches Syndrom

Beim malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) handelt es sich um eine sehr seltene Nebenwirkung einer Therapie mit konventionellen, hochpotenten Antipsychotika, vorwiegend bei hohen Dosen, jedoch auch bei normaler Dosierung; in Einzelfällen wurde auch von einem MNS unter atypischen Antipsychotika berichtet. In der Regel tritt es innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Antipsychotikatherapie auf. Häufig besteht eine vitale Gefährdung. Die Symptome entwickeln sich typischerweise innerhalb von 24–72 h und bestehen aus extrapyramidalmotorischen Störungen wie Rigor, Akinese, z. T. auch Dys- und Hyperkinesien, fluktuierenden Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, autonomen Funktionsstörungen wie Tachykardie, labiler Hypertonus, Tachy- bzw. Dyspnoe, Hyperthermie, Hautblässe oder -rötung, Hypersalivation, Hyperhidrose und/oder Harninkontinenz. Im Labor findet man nicht selten erhöhte Kreatinkinasewerte, aber auch Erhöhungen der Transaminasen sowie der alkalischen Phosphatase. Leukozytosen sind nicht selten. In schweren Fällen entwickelt sich eine metabolische Azidose sowie eine Myoglobinämie bzw. -urie mit Rhabdomyolyse. Zur **Differenzialdiagnostik** gehören in erster Linie die febrile, schizophrene Katatonie, die maligne Hyperthermie (Anästhesiezwischenfall) und Enzephalitiden.

Als **Notfalltherapie** beim MNS sollten die Antipsychotika abgesetzt werden, eine Kühlung und eine parenterale Flüssigkeitszufuhr erfolgen. Eine Intensivüberwachung ist meist indiziert. Das Prinzip der Weiterbehandlung umfasst die Gabe von **Dantrolen** 50 mg p.o. (Dosissteigerung bis auf 4–10 mg/kg Körpergewicht p.o.), evtl. initial Schnellinfusionen mit 2,5 mg/kg Körpergewicht, ggf. danach auch Dauerinfusion bis zu 10 mg/kg Körpergewicht täglich i.v. und anschließend 2,5 mg/kg Körpergewicht täglich i.v. Alternativ können auch **Bromocriptin** 10–30 mg/d (bis zu 60 mg/d), **Amantadin** 200–400 mg/d oder **Lorazepam** 4–8 mg i.v. eingesetzt werden. Wenn diese Maßnahmen zu keiner Besserung führen, sollte mit einer **EKT** nicht zu lange gewartet werden.

Zentrales Serotoninsyndrom

Beim zentralen Serotoninsyndrom kommt es zu seltenen Neben- bzw. Wechselwirkungen von Pharmaka mit serotonerger Wirkkomponente wie SSRI, Venlafaxin, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Serotoninagonisten, Tryptophan, Kokain, Amphetamine, aber auch Lithium und Aripiprazol, insbesondere dann, wenn diese Pharmaka kombiniert werden. Das Syndrom ist potenziell lebensbedrohlich und tritt überwiegend innerhalb der ersten 24 h nach Applikation der Kombinationstherapie auf. Die Symptomatik besteht aus der Trias:

1. **Fieber**,
2. **neuromuskuläre Symptome** wie Hyperrigidität, Hyperreflexmyoklonie, Tremor,
3. **psychopathologische Auffälligkeiten** wie delirante Symptomatik mit Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsstörung, Desorientierung, Verwirrtheits- und teilweise Erregungszuständen.

Des Weiteren finden sich gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Vital bedrohliche Komplikationen durch epileptische Anfälle, Herzrhythmusstörungen, Koma, Multiorganversagen und Verbrauchskoagulopathie können vorkommen.

Die **Notfalltherapie** beim zentralen Serotoninsyndrom umfasst in erster Linie das Absetzen der o. g. Kombinationsbehandlung (in 90% der Fälle ausreichend) und allgemeine Maßnahmen wie Kühlung und Sedierung. Bei Persistenz ist die Gabe von **Methysergit** 2–6 mg initial p.o. und bis zu 8 mg/d bzw. **Cyproheptadin** 4–8 mg initial p.o. bis 0,5 mg/kg Körpergewicht täglich zu erwägen. Bei Komplikationen besteht u. U. die Notwendigkeit der intensivmedizinischen Therapie.

Zentrales anticholinerges Syndrom

Das zentrale anticholinerge Syndrom tritt bei Überdosierung bzw. Intoxikation mit anticholinerg wirksamen Pharmaka wie **Clozapin** oder trizyklischen Antidepressiva auf sowie additiv bei deren Kombination, aber auch bereits in normalen Dosisbereichen, z. B. bei Slow-metabolizer-Status (▶ Kap. 16). Es ist potenziell lebensbedrohlich. Als Symptome finden sich periphere klinische Zeichen wie trockene Haut und trockene Schleimhäute, Hyperthermie, Mydriasis, Harnverhalt, Obstipation (bis zum paralytischen Ileus) und tachykarde Herzrhythmusstörungen.

Die zentrale Symptomatik umfasst zwei verschiedene Verlaufsformen: **agitiert** und **sediert**. Die agitierte Verlaufsform geht einher mit Desorientierung, Verwirrung, auch Sinnestäuschungen im Sinne von optischen und akustischen Halluzinationen, motorischer Unruhe und Agitation, Dysarthrie und zerebralen Krampfanfällen. Die sedierte Verlaufsform umfasst Somnolenz bzw. Koma.

Die **Notfalltherapie** beim zentralen anticholinergen Syndrom besteht aus dem Absetzen der anticholinergen Substanz, bei der agitierten Verlaufsform ggf. aus der Gabe von Benzodiazepinen und/oder Antipsychotika je nach Symptomausprägung. Bei Persistenz bzw. schwerer Ausprägung ist die Applikation von 2–4 mg **Physostigmin** i.m. oder langsam i.v., das sowohl bei agitierter als auch sedativer Verlaufsform wirksam ist, zu erwägen. Gegebenenfalls besteht auch die Möglichkeit der Gabe als Dauerinfusion über Perfusor (2–4 mg/h), jedoch nur unter intensivmedizinischen Bedingungen mit kontinuierlichem Monitoring der Kreislauffunktion und der Möglichkeit der assistierten Beatmung. Außerdem muss eine symptomatische Therapie bei Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Elektrolytentgleisungen, Krampfanfällen etc. erfolgen.

52.3.7 Andere Pharmaka als Ursache psychiatrischer Notfallsituationen

Eine Vielzahl von nicht primär psychotropen Pharmaka aus nahezu jeder größeren Substanzklasse kann zentralnervöse Störungen und speziell psychiatrische Akutsituationen als **unerwünschte Arzneimittelwirkung** (UAW) verursachen. UAW werden als unvermeidbare Phänomene trotz sachgemäßer Anwendung im therapeutischen Dosisbereich ggf. nach individueller Anpassung (Alter, Grunderkrankung) definiert.

Dies ist v. a. für den psychiatrischen Konsiliardienst von großer Bedeutung. **Risikogruppen** sind insbesondere geriatrische und mehrfach erkrankte bzw. multipel vorbehandelte Patienten. Grundsätzlich sind auch bei pharmakogenen Störungen in der Psychiatrie UAW von Intoxikationen, Allergien bzw. Idiosynkrasien (z. B. Metabolisiererstatus) zu unterscheiden.

Voraussetzung für die psychotrope Wirkung von Arzneimitteln ist deren zentrale Verfügbarkeit, z. B. durch lipophile Substanzen bzw. eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, wie sie im höheren Lebensalter, durch Arteriosklerose oder entzündliche Prozesse zustande kommen kann. Weitere Einflussfaktoren sind Überdosierungen von Medikamenten, Hemmung des (hepatischen) Metabolismus (insbesondere des Cytochrom-P450-Systems), reduzierte renale Clearance bei gestörter Nierenfunktion und Arzneimittelinteraktionen. Außerdem können Veränderungen der neuronalen Transmitter bzw. der Ionenhomöostase, zentraltoxische oder embolische Phänomene als Ursache möglich sein. Häufig sind auch hier additive bzw. synergistische Effekte zu beachten.

Die Latenzzeit nach Medikationsbeginn bis zum Auftreten psychotischer Nebenwirkungen (unmittelbar oder nur wenige Tage) ist meist kürzer als bei Nebenwirkungen mit depressiver oder manischer Ausprägung (Wochen bis Monate). Vor diesem Hintergrund ist eine auch zeitlich exakte Medikamentenanamnese bei neu aufgetretenen

psychiatrischen Störungen unerlässlich, insbesondere bei Risikopatienten mit Mehrfachbehandlung.

Die **Therapie** besteht in der Akutsituation im Absetzen bzw. Umsetzen der Medikation. Beim Persistieren der Störung muss eine syndromgerichtete psychiatrische Pharmakotherapie eingeleitet werden. Die Einstellung auf ein Medikament mit potenziellen psychiatrischen Nebenwirkungen sollte insbesondere bei Risikopatienten (höheres Lebensalter, Mehrfacherkrankungen und -behandlung) stets einschleichend beginnen und niedrig dosiert erfolgen.

Fast alle nichtpsychiatrischen Medikamentengruppen können psychiatrische Akutsituationen auslösen, wobei **depressive Syndrome** und **Delirien** am häufigsten sind. Schwierigkeiten bei der Erfassung von psychiatrischen Nebenwirkungen von Nichtpsychopharmaka ergeben sich insbesondere, weil dazu bisher keine systematischen Untersuchungen vorliegen und die Erfassung der Syndrome meist nicht mit evaluierten Symptomskalen erfolgt. Meist existieren nur sporadische Berichte von primär nichtpsychiatrisch tätigen Ärzten. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass arzneimittelinduzierte psychiatrische Syndrome heterogen sein können und häufig atypische oder abortive Formen annehmen, was in einer Metaanalyse für iatrogene, depressive Syndrome gezeigt wurde (Kotlyar et al. 2005).

Literatur

Allen MH (ed) (2002) Emergency psychiatry. American Psychiatry Publishing, Arlington, VA

Barak Y, Mazeh D, Plopski I, Baruch Y (2006) Intramuscular ziprasidone treatment of acute psychotic agitation in elderly patients with schizophrenia. Am J Geriatr Psychiatry 14: 629–633

Bieniek SA, Ownby RL, Penalver A, Dominguez RA (1998) A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. Pharmacotherapy 18: 57–62

Citrome L, Volavka J, Czobor P, Brook S, Loebel A, Mandel FS (2006) Efficacy of ziprasidone against hostility in schizophrenia: post hoc analysis of randomized, open-label study data. J Clin Psychiatry 67: 638–642

Gibson RC, Fenton M, Coutinho ES, Campbell C (2004) Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev (3): CD000525

Hennen J, Baldessarini RJ (2005) Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. Schizophr Res 73: 139–145

Hillard JR (1998) Emergency treatment of acute psychosis. J Clin Psychiatry 59(Suppl 1): 57–60; discussion 61

Hovens JE, Dries PJ, Melman CT, Wapenaar RJ, Loonen AJ (2005) Oral risperidone with lorazepam versus oral zuclopenthixol with lorazepam in the treatment of acute psychosis in emergency psychiatry: a prospective, comparative, open-label study. J Psychopharmacol 19: 51–57

Keller MB (2004) Improving the course of illness and promoting continuation of treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 65(Suppl 15): 10–14

Kotlyar M, Dysken M, Adson DE (2005) Update on drug-induced depression in the elderly. Am J Geriatr Pharmacother 3: 288–300

Kumar A, Strech D (2005) Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 4: CD005474

Nobay F, Simon BC, Levitt MA, Dresden GM (2004) A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. Acad Emerg Med 11: 744–749

Pascual JC, Madre M, Soler J, Barrachina J, Campins MJ, Alvarez E, Perez V (2006) Injectable atypical antipsychotics for agitation in borderline personality disorder. Pharmacopsychiatry 39: 117–118

Salzman C, Solomon D, Miyawaki E, Glassman R, Rood L, Flowers E, Thayer S (1991) Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behaviour. J Clin Psychiatry 52: 177–180

Veser FH, Veser BD, McMullan JT, Zealberg J, Currier GW (2006) Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Psychiatr Pract 12: 103–108

Wagstaff AJ, Easton J, Scott LJ (2005) Intramuscular olanzapine: a review of its use in the management of acute agitation. CNS Drugs 19: 147–164

Wetzel H, Heuser I, Benkert O (1988) Benzodiazepines for catatonic symptoms, stupor, and mutism. Pharmacopsychiatry 21: 394–395

53 Psychopharmaka und Recht

Matthias M. Weber, Sonja Lange und Christian Wolf

53.1 Allgemeine Gesichtspunkte zu Recht und Medizin

Der nachfolgende Abschnitt behandelt die rechtlichen Implikationen, die sich aus der Anwendung von Psychopharmaka ergeben. Wie in jedem Lebensbereich übt die Gesellschaft auch auf diesem Gebiet durch die Gerichte eine möglichst objektive Kontrolle der einschlägigen Rechtsnormen aus. Dies dient dem Rechtsgüterschutz von Patient und Arzt. Hier, wie im Arztrecht allgemein, bestehen zwischen Medizin und Recht nicht unerhebliche Verständnisschwierigkeiten, die keineswegs alleine auf die unterschiedliche Fachsprache zurückzuführen sind. Bereits aufgrund des divergenten Wissenschaftscharakters der Disziplinen – der experimentell-naturwissenschaftlich geprägten Medizin einerseits und der hermeneutisch-normativ geprägten Rechtswissenschaft andererseits – ist eine Verständigung über die Fachgrenzen hinweg oft schwierig. Besondere Probleme wirft dabei die juristisch-normative Bewältigung des Umstands auf, dass die Medizin häufig lediglich statistische Gewissheiten vermittelt.

Die Rechtswissenschaft sucht die mit dem medizinischen Handeln notwendig verbundene Abwägung von Nutzen und Risiken durch das Institut der **Einwilligung** zu bewältigen. Ausgangspunkt für den Juristen ist daher der Grundsatz *voluntas aegroti suprema lex*, während Mediziner, insbesondere bei der Behandlung psychisch Kranker, häufig nach der Regel *salus aegroti suprema lex* handeln. Grundsätzlich gilt aber auch in der Psychiatrie das Selbstbestimmungsrecht des Patienten. Nur dann, wenn der Patient dieses aufgrund seiner Erkrankung nicht selbst ausüben kann, wird es durch die Einwilligung seines Betreuers ersetzt (▶ 53.3). Bereits begrifflich kann die Einwilligung nur wirksam erfolgen, wenn der Patient weiß, worin er einwilligt, also ordnungsgemäß aufgeklärt ist. Neben der fehlenden Einwilligung aufgrund der Aufklärungspflichtverletzung bilden Behandlungsfehler den zweiten Haftungsgrund im Medizinrecht (▶ 53.2.3).

Das Verhältnis von Medizin und Rechtswissenschaft wird durch die aus juristischer Sicht unabweisbare Notwendigkeit erschwert, den Patientenschutz auch über die strafrechtliche Sanktionsordnung zu sichern. Dieser Umstand allein bedeutet noch keine Besonderheit des Medizinrechts gegenüber der Haftung anderer Berufsgruppen. Eine Besonderheit ergibt sich jedoch daraus, dass nicht nur ein fahrlässiger Behandlungsfehler eine **strafbare Körperverletzung** darstellt, sondern auch eine lege artis durchgeführte Heilbehandlung, die nicht von der Einwilligung des Patienten gedeckt ist. Nach der Rechtsprechung stellt **jeder** – auch der indizierte und fachgerechte – ärztliche Eingriff nach dem objektiven Tatbestand eine **Körperverletzung** gemäß § 223 Abs. 1 StGB dar (seit RGSt 25, 375, Urteil v. 31.05.1894; BGHSt 11, 111). Dies gilt unabhängig davon, ob es sich z. B. um die operative Entfernung eines zerebralen Tumors oder um die orale Verabreichung eines Psychopharmakons handelt. Dieses Konstrukt wurde auch in der juristischen Literatur (Katzenmeier 2002, S. 114–118) immer wieder kritisiert, da schwer nachvollziehbar ist, weshalb z. B. die Applikation eines Antidepressivums a priori das Tatbestandskriterium der körperlichen Misshandlung oder Gesundheitsschädigung erfüllen soll. Die bloße Möglichkeit einer Gefährdung macht nach dieser Rechtsauffassung z. B. die indizierte Gabe eines Medikamentes nicht grundsätzlich zu einer Gesundheitsschädigung (Knauer 2001). Dennoch erlangten sämtliche Reformvorschläge der letzten Jahrzehnte, insbesondere die Schaffung eines neuen Straftatbestandes der eigenmächtigen Heilbehandlung, keine Gesetzeskraft.

Im Gegensatz zu anderen europäischen Staaten ist das Medizinrecht in Deutschland nicht in einem eigenständigen Gesetzeswerk kodifiziert. Die juristische Beurteilung des ärztlichen Handelns ergibt sich daher erst aus einer Zusammenschau unterschiedlicher Bestimmungen. Zu nennen sind hier u. a. das *Bürgerliche Gesetzbuch* (BGB), das *Strafgesetzbuch* (StGB), das *Gesetz über die Freiwillige Gerichtsbarkeit* (FGG), das *Arzneimittel-* (AMG), das *Medizinprodukte-* (MPG) und das *Betäubungsmittelgesetz* (BtMG). Im Medizinrecht gilt dabei in besonders hohem Maß ein allgemeiner Grundsatz der Rechtswissenschaft: Die korrekte Beurteilung eines Sachverhalts kann nicht unmittelbar dem Gesetzeswortlaut entnommen werden, vielmehr erfordert die rechtlich zutreffende Beurteilung stets eine wertende **Subsumtionsentscheidung**. Aus der Sicht des Arztes erscheint es daher auch wichtiger, eine prinzipielle Vorstellung für juristisch »bedenkliche« Situationen zu entwickeln, als sämtliche Einzelvorschriften zu kennen. Aus diesem Grund kann die nachfolgende Übersicht auch nur einige grundsätzliche Problemkreise behandeln und muss aus juristischer Sicht zahlreiche Vereinfachungen vornehmen; für die detaillierte Behandlung der Thematik sei auf Spezialliteratur verwiesen (Coeppicus 2000; Deutsch u. Spickhoff 2003; Kloesel u. Cyran 2002; Knauer 2001).

53.2 Grundzüge des Arztrechts

Aus der ärztlichen Tätigkeit können sich sowohl strafrechtliche als auch zivilrechtliche Konsequenzen ergeben. Beide können entweder durch einen Behandlungsfehler oder eine Verletzung des Selbstbestimmungsrechts des Patienten durch unzureichende Aufklärung oder mangelhafte Einwilligung ausgelöst werden. Die rechtlichen Beziehungen zwischen Arzt und Patient werden dabei durch das Zivilrecht bestimmt, das die einzelnen Rechte und Pflichten festlegt. Daher soll im Folgenden ein Einblick in die **zivilrechtliche Arzthaftung** gegeben werden.

53.2.1 Rechtsgrundlagen der Arzthaftung

Zwischen dem behandelnden Arzt oder Praxisinhaber bzw. dem Krankenhausträger oder liquidationsberechtigten Chefarzt auf der einen und dem Patienten auf der anderen Seite besteht ein schuldrechtlicher Dienstvertrag. Dieser **Behandlungsvertrag** entsteht unabhängig vom Versicherungsstatus des Patienten (BGH NJW 2000, 3429, 3430; Giesen 1995, Rn. 5), ist nicht an eine bestimmte Form gebunden und wird bereits dadurch abgeschlossen, dass sich der Patient in die Behandlung begibt und der Arzt diese übernimmt. Insbesondere bei der **Notfallbehandlung** eines Bewusstlosen ohne Zustimmung des gesetzlichen Vertreters kommt mangels Vertragsschluss eine Behandlungsermächtigung nach den Grundsätzen der **Geschäftsführung ohne Auftrag** (GoA) in Betracht. Für den grundsätzlichen Haftungsmaßstab ergeben sich jedoch insoweit kaum Besonderheiten. Allerdings ist zu beachten, dass der Arzt auf dieser Grundlage, unter Berücksichtigung des **mutmaßlichen Willens** des Patienten, lediglich die unbedingt notwendigen Maßnahmen treffen darf, mit deren Aufschub eine Gefahr verbunden wäre. Auch die Behandlung Geschäftsunfähiger wird sich in aller Regel nach den Normen der GoA richten, da es sich bei medizinischen Behandlungsverträgen regelmäßig nicht um kleinere Geschäfte des täglichen Lebens handelt, die nach § 105a BGB neuerdings auch geschäftsunfähige Erwachsene abschließen können. Nur wirklich ganz einfache Behandlungen unterliegen § 105a BGB (vgl. Pawlowski 2003, S. 66).

Wesentliche **Vertragspflicht** des Arztes ist die sorgfältige Untersuchung und Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft, und zwar auf Grundlage der durch Aufklärung ermöglichten autonomen Patiententenentscheidung (Einwilligung). Darüber hinaus zählen hierzu auch Informationspflichten, z. B. über den Krankheitsverlauf oder den Eintritt eines Zwischenfalls zur rechtzeitigen Einleitung einer erforderlichen Nachbehandlung (Sicherungsaufklärung, ▶ 53.2.3; Deutsch u. Spickhoff 2003, Rn. 89; Steffen u. Dressler 1997, Rn. 325). Eine wichtige **Nebenpflicht** ist neben der Schweigepflicht und diversen Organisationspflichten die **Dokumentation** aller Maßnahmen, die auch für die Frage der Beweisbarkeit eines behaupteten Behandlungsfehlers von Bedeutung ist (▶ 53.2.5.)

Erfüllt der Arzt seine vertraglichen Pflichten nicht, kann er wegen **schuldhafter Pflichtverletzung nach § 280 Abs. 1 BGB** haftbar gemacht werden. Bis vor wenigen Jahren spielte der Arztvertrag v. a. bei der Dokumentationspflicht und dem Einsichtsrecht des Patienten in die Krankenunterlagen eine zentrale Rolle (BGHZ 85, 327). Im Mittelpunkt der Arzthaftung stand jedoch nicht der Vertrag, sondern die allgemeine Rechtspflicht, die körperliche Unversehrtheit und Gesundheit eines Dritten nicht zu schädigen (**deliktische Haftung** wegen »unerlaubter Handlung« nach **§ 823 BGB**). Einen **Schmerzensgeldanspruch** konnte der Patient nur über dieses Deliktsrecht realisieren. Seit den am 01.08.2002 in Kraft getretenen Änderungen schadensersatzrechtlicher Vorschriften hält nun auch die vertragliche Haftung über den neuen § 253 Abs. 2 BGB das Schmerzensgeld bereit.

Im Wesentlichen lösen zwei Typen ärztlichen Fehlverhaltens Schadensersatz- bzw. Schmerzensgeldansprüche des Patienten aus:

1. Klärt der Arzt nicht ordnungsgemäß auf und willigt der Patient deshalb nicht rechtswirksam ein, haftet der Arzt für die Verwirklichung eines Behandlungsrisikos, ohne dass es darüber hinaus auf einen Behandlungsfehler ankommt.
2. Unterläuft dem Arzt ein Behandlungsfehler, haftet er für den dem Patienten daraus entstehenden Schaden.

53.2.2 Einwilligung und Aufklärung

Aus der rechtlichen Qualifizierung des Heileingriffs als Körperverletzung resultiert, dass diese nur dann nicht rechtswidrig ist, wenn eine rechtfertigende **Einwilligung** des Patienten vorliegt. Dieser verfügt jedoch nur in Ausnahmefällen über die nötigen Kenntnisse, um abwägen zu können, ob er die mit einer Heilmaßnahme verbundenen Risiken und Folgen auf sich nehmen möchte. Nach ständiger Rechtsprechung kann daher die Einwilligung überhaupt nur dann rechtswirksam erteilt werden, wenn vorher eine **Aufklärung** stattfand. Dies gilt selbstverständlich auch für die Psychopharmakotherapie. Die Einwilligung setzt **Einsichtsfähigkeit** voraus, d. h. die Fähigkeit, die Bedeutung, Tragweite und Risiken einer Behandlung zu verstehen und danach zu entscheiden. So kann ein psychisch Kranker in diesem Sinn durchaus einsichts- bzw. einwilligungsfähig sein, obwohl er möglicherweise gleichzeitig keinen Behandlungsvertrag schließen kann. Bei Minderjährigen fordert jedoch die Rechtsprechung in vielen Fällen zusätzlich die Einwilligung der Eltern (BGH NJW 1972, 335, 337; OLG Hamm NJW 1998, 3424, 3424–3425). Dem Minderjährigen kann bei einem nur relativ indizierten Eingriff ein Vetorecht gegen die Einwilligung der gesetzlichen Vertreter einzuräumen sein, wenn er über hinreichende Urteilsfähigkeit verfügt (BGH, Urt. v. 10.10.2006 – VI ZR 74/05, ZGS 2007, 6). Dies ist Ausfluss des Selbstbestimmungsrechts des Minderjährigen. Andererseits kann ein volljähriger Patient u. U. unabhängig von der Geschäftsfähigkeit einwilligungsunfähig sein; dann ist grundsätzlich die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters oder eines entsprechend Bevollmächtigten erforderlich (▶ 53.2.3).

Vermehrt ins Blickfeld gerückt ist in der Rechtsprechung der vergangenen Jahre die Aufklärung ausländischer Patienten, die der deutschen Sprache nicht oder

nicht hinreichend mächtig sind. Die Gerichte legten z. T. sehr strenge Maßstäbe an, indem sie forderten, die Gefahr sprachlicher Missverständnisse müsse ausgeschlossen werden (OLG München v. 14.4.2002 – 1 U 3495/01, GesR 2003, 239). Der Arzt ist danach gehalten, eine sprachkundige Person hinzuziehen, wenn nicht sicher feststeht, dass der Patient die deutsche Sprache genügend beherrscht.

Neben der Information über Diagnose, Art und Ablauf der vorgesehenen Behandlung und deren Alternativen ist das Hauptaugenmerk auf die **Risikoaufklärung** zu legen. Der Umfang der Aufklärung im Einzelfall hängt insbesondere ab von der Dringlichkeit der Behandlung, der Schwere möglicher Schäden, dem Kenntnisstand und den kognitiven Fähigkeiten des Patienten. Grundsätzlich gilt, dass unter Beachtung des Gebots der schonenden Aufklärung ein allgemeines Bild von der Schwere und Richtung des konkreten Risikospektrums zu vermitteln ist (BGHZ 144, 1 ,7; OLG Koblenz NJW RR 2002, 816, 817f). Allerdings ist nicht nur über typische, sondern auch über extrem seltene Risiken aufzuklären, wenn damit eine besondere Beeinträchtigung der Lebensführung des Patienten verbunden ist (BGH NJW 2000, 1784, 1785). Hinsichtlich der Art und Weise der Aufklärung ist bei der Verwendung von Aufklärungsformularen (► 53.2.5) Vorsicht geboten. Diese können aber bei Routinemaßnahmen der Aufklärung dienen, wenn der Arzt sich zumindest durch Nachfragen vergewissert, dass sie verstanden wurden und dem Patienten darüber hinaus Gelegenheit zu weiterer Information gegeben wurde (BGH NJW 2000, 1784, 1787).

Zu Rechtsstreitigkeiten kam es in der jüngeren Vergangenheit vermehrt auf Grundlage der Patientenbehauptung, es habe eine risikoärmere Behandlungsalternative gegeben, die ärztlicherseits nicht hinreichend erörtert worden sei. Die Aufklärung über Behandlungsalternativen ist bei dogmatischer Betrachtung Bestandteil der Risikoaufklärung (Rehborn 2004, S. 371, 374). Dabei kommt die Rechtsprechung bezüglich der »echten Wahlmöglichkeiten«(vgl.OLGKarlsruhev.26.6.2002 – 7 U 4/00, MedR 2003, 229) dem Arzt insoweit entgegen, als er nur über Behandlungsalternativen aufklären muss, wenn diese zu jeweils wesentlich unterschiedlichen Belastungen des Patienten führen oder wesentlich unterschiedliche Risiken und Erfolgschancen aufweisen.

Was bedeuten diese allgemeinen Regeln nun für die Psychopharmakotherapie? Fehlerhaft wäre es zweifellos, wenn ein niedergelassener Psychiater vor Beginn einer elektiven antidepressiven Therapie nicht über anticholinerge Nebenwirkungen eines trizyklischen Antidepressivums aufgeklärt hätte. Ob er darüber hinaus z. B. verpflichtet ist, über mögliche Leberenzymveränderungen ohne genuinen Krankheitswert zu unterrichten, würde im Streitfall sicherlich langwierige Diskussionen der Gutachter und Parteien in foro hervorrufen. Der Aufnahmearzt einer psychiatrischen Klinik sollte auch bei einem Patienten mit einem paranoid-halluzinatorischen Syndrom nicht darauf verzichten, die Möglichkeit extrapyramidalmotorischer Störungen zumindest zu erwähnen. Der gereizt-manische Patient, der formal völlig auf seine Größenideen eingeengt ist, muss hingegen vom herbeigerufenen Notarzt vor einer einmaligen Akutgabe von Lorazepam nicht über dessen potenziell abhängigkeitserzeugende Wirkung unterrichtet werden, sehr wohl jedoch eine Patientin mit einer chronifizierten Somatisierungsstörung, die vom Hausarzt längere Zeit Benzodiazepine erhält.

Die Haftung des Arztes aus Aufklärungsmängeln ergibt sich insbesondere in zwei Varianten: Zum einen haftet der Arzt, wenn ein aufklärungspflichtiges Behandlungsrisiko eintritt, über das jedoch vorher nicht aufgeklärt wurde (BGH NJW 2001, 2798). Hat sich hingegen ein Risiko verwirklicht, über das nicht hätte aufgeklärt werden müssen, haftet der Arzt für die Folgen der Behandlung nur dann nicht, wenn der Patient die so genannte **Grundaufklärung** erhielt. Darunter versteht die Rechtsprechung die Vermittlung eines angemessenen Gefahrbewusstseins unter Berücksichtigung zumindest des schwersten in Betracht kommenden Risikos, da andernfalls die Einwilligung bereits insgesamt unwirksam ist (BGHZ 106, 391, 398f; BGH NJW 1996, 777, 779; Steffen u. Dressler 1997, Rn. 451; Katzenmeier 2002, S. 346). Steht ein Aufklärungsfehler fest, dann bleibt dem Arzt lediglich der Einwand der hypothetischen Einwilligung, d. h., der Patient hätte auch bei ordnungsgemäßer Aufklärung in den Eingriff eingewilligt. Allerdings werden an den Beweis strenge Anforderungen gestellt (BGH NJW 1994, 2414, 2415).

53.2.3 Behandlungsfehler

Die zweite Haftungsursache ist der **Behandlungsfehler**, der sowohl eine Vertragspflichtverletzung als auch Ursache für eine deliktische Körperverletzung sein kann. Darunter wird eine nach dem Stand der Medizin unvertretbare Entscheidung über die Anwendung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bzw. die unsachgemäße Durchführung derselben verstanden (vgl. BGH NJW 1987, 2291, 2292), z. B. die Verordnung eines antriebsteigernden Antidepressivums bei einem manischen Syndrom.

Aus einem Verstoß gegen die Ärztlichen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; vgl. im Bereich der Psychiatrie die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN) lässt sich nicht automatisch auf einen Behandlungsfehler oder gar einen groben Behandlungsfehler schließen. Den Leitlinien ist lediglich Informationscharakter für die Ärzte beizumessen. Sie bedürfen der Konkretisierung im medizinischen Einzelfall (vgl. OLG Naumburg, MedR 2002, 471; OLG Stuttgart, MedR 2002, 650).

Was den Zusammenhang zwischen objektiv falscher Diagnose und Behandlungsfehler betrifft, so hält die Rechtsprechung an dem Grundsatz fest, dass nicht jede objektiv unrichtige Diagnose einen Behandlungsfehler begründet (vgl. BGH NJW 2003, 2827). Der Diagnosebereich ist besonders irrtumsanfällig, weil die Symptome einer Erkrankung nicht immer eindeutig sind. Hinzu treten die Unterschiedlichkeiten des menschlichen Organismus bei jedem einzelnen Patienten. Erst der Diagnosefehler, also eine nicht hinreichend gründliche bzw. wesentliche Befunde vernachlässigende Diagnose, begründet daher einen Behandlungsfehler, respektive eine Pflichtverletzung i. S. von § 280 Abs. 1 BGB (Spickhoff 2004, S. 1710, 1715). Als Behandlungsfehler im weiteren Sinne wird insbesondere das Unterbleiben der Sicherungsaufklärung angesehen. Darunter werden Anweisungen des Arztes für ein therapieadäquates Verhalten des Patienten verstanden (Steffen u. Dressler 1997, Rn. 325; BGHZ 107, 222, 226f), z. B. die Diätregeln bei der Gabe von Tranylcypromin.

Darüber hinaus kann eine Haftung durch Verletzungen weitergehender allgemeiner Pflichten des Arztes bzw. Krankenhausträgers begründet sein. Die **Verkehrssicherungspflicht** auf einer gerontopsychiatrischen Abteilung erfordert z. B. unfallfreie Zugänge (Steffen u. Dressler 1997, Rn. 208). Probleme wirft ferner die Überwachung suizidgefährdeter Kranker auf, insbesondere am Beginn einer Psychopharmakotherapie. Einerseits können dem Arzt mangelhafte Schutzmaßnahmen vorgeworfen werden, andererseits besteht die Überwachungspflicht nur in den Grenzen des für das Krankenhauspersonal und den Patienten Zumutbaren. Generell erkennt inzwischen die Rechtsprechung den Vorrang therapeutischer vor kustodialen Maßnahmen an (BGH NJW 1994, 794, 795).

53.2.4 Vertretenmüssen

Im Bereich deliktischer Haftung ist Haftungsvoraussetzung weiter schuldhaftes, also vorsätzliches oder fahrlässiges Handeln des Arztes. Im Bereich vertraglicher Haftung ist hingegen die weiter gefasste Kategorie des so genannten **Vertretenmüssens**, § 280 Abs. 1 S. 2 BGB, maßgeblich. Stets zu vertreten hat der Arzt eine Pflichtverletzung wiederum bei schuldhaftem Handeln, darüber hinaus aber auch bei schuldlosem Handeln, wenn eine strengere Haftung bestimmt war oder sich aus dem sonstigen Inhalt des Behandlungsvertrages, insbesondere aus der Übernahme einer Garantie, ergibt (vgl. § 276 BGB). Da die Übernahme einer Garantie im Bereich ärztlicher Behandlungsverträge aber eine krasse Ausnahme darstellen dürfte, sind entsprechende Garantiehaftungsfälle unwahrscheinlich. Eine so genannte Gefährdungshaftung bereits aufgrund der Tatsache der Berufsausübung besteht beim Arzt – im Gegensatz z. B. zum pharmazeutischen Unternehmer (§ 84 AMG) – dagegen nicht.

Zwar muss auch ein behaupteter Aufklärungsmangel vom Arzt zu vertreten sein (vgl. OLG Hamm VersR 1995, 173, 174); in der Praxis relevant wird das Verschulden aber nahezu ausschließlich dann, wenn dem Arzt ein Behandlungsfehler vorgeworfen wird. Steht ein solcher fest, so muss er zumindest fahrlässig verursacht worden sein. **Fahrlässig** handelt, wer die »im Verkehr erforderliche Sorgfalt außer Acht lässt« (§ 276 Abs. 1 BGB). Als Maßstab wird das Verhalten zugrunde gelegt, das von einem Arzt in der konkreten Behandlungssituation erwartet werden muss. Auf mangelnde Ausbildung oder Erfahrung, personelle oder organisatorische Engpässe wird dabei keine Rücksicht genommen, auch nicht darauf, dass es sich um einen vermeidbaren Fehler handelt, der auch dem »besten Arzt« unterlaufen kann. Fahrlässig wäre z. B. das Unterlassen von EEG-Kontrolluntersuchungen unter Clozapin bei bekannter Anfallsgefährdung. Allerdings kann der Patient nicht immer optimale Bedingungen erwarten. So ist von der Rechtsprechung anerkannt, dass der Standard für ein psychiatrisches Landeskrankenhaus niedriger anzusetzen ist als für eine Universitätsklinik (vgl. BGH NJW 1988, 1511, 1512). Diese Differenzierungen können aber lediglich oberhalb einer grundsätzlich zu fordernden Basisschwelle gemacht werden. So kann sich z. B. ein psychiatrisches Akutkrankenhaus nicht rechtfertigend darauf zurückziehen, über keine Möglichkeit zur Bestimmung des Lithiumspiegels zu verfügen.

53.2.5 Beweislast

Von entscheidender Bedeutung für den Ausgang eines arzthaftungsrechtlichen Prozesses sind in vielen Fällen die so genannten Beweislastregeln. »Die Beweislast hat enorme praktische Bedeutung. Sie ist gefährlich« (Baumbach et al. 2007) – eine Einschätzung, die gerade im Arzthaftungsrecht tagtägliche Relevanz hat. Die objektive Beweislast regelt die Frage, zu wessen Lasten es sich auswirkt, wenn eine entscheidungserhebliche Tatsache nicht erwiesen werden kann. Grundsätzlich trägt im Zivilrecht jede Partei die Beweislast für jene Tatsachen, die sich für sie günstig auswirken.

Beweislast hinsichtlich des Behandlungsfehlers, des Schadens und der Kausalität

Nach diesem Grundsatz muss zunächst der Patient das Vorliegen eines Behandlungsfehlers und den dadurch verursachten Schaden beweisen. Bei behaupteten Aufklärungsfehlern trägt der Patient nur die Beweislast für die Ursächlichkeit der Behandlung im Hinblick auf den eingetretenen Schaden. Der Arzt muss in diesem Fall die Einwilligung aufgrund gebotener Aufklärung beweisen, damit die Rechtswidrigkeit des Eingriffs entfällt.

Abweichungen von den grundsätzlichen Beweislastregeln, bis hin zur Beweislastumkehr, werden im Arzthaf-

tungsrecht insbesondere **bei groben Behandlungsfehlern, Verstößen gegen Befunderhebungs- und Befundsicherungspflichten** sowie bei **Dokumentationsversäumnissen** relevant. Hinsichtlich der ärztlichen Befundsicherungspflichten ist zuletzt eine sehr patientenfreundliche Rechtsprechung zu beobachten gewesen. Das OLG Hamm erhob es für Ärzte und Krankenhausträger gar zur Verpflichtung, aufgrund von Brand- oder Wasserschäden beschädigte Krankenunterlagen nach Möglichkeit wiederherzustellen – mit der Folge der Beweislastumkehr im Falle von Versäumnis (OLG Hamm v. 12.12.2001 – 3 U 119/00, OLGReport Hamm 2003, 93, 96). Im Bereich der Beweiserleichterungen ist auch ein Anscheinsbeweis (Prima-facie-Beweis) möglich, der bereits dann erbracht ist, wenn ein bestimmter Tatbestand auf eine nach den Erfahrungen des Lebens typische Ursache hinweist. Die Patient muss in solchen Fällen lediglich einen Umstand vortragen, der nach der Lebenserfahrung auf einen Behandlungsfehler hindeutet (vgl. zuletzt BGH, Urt. v. 14.6.2005 – VI ZR 179/04, zum Anscheinsbeweis für HIV-Infektion). Es ist dann Sache des Arztes, die konkrete Möglichkeit eines atypischen Geschehens darzustellen, welche die Beweislast der beweisführenden Partei (des Patienten) wiederherstellt.

Beweislast hinsichtlich des Vertretenmüssens

Was die Beweislast für das Vertretenmüssen des Behandlungsfehlers durch den Arzt betrifft, so ist seit der Gesetzesänderung im Jahr 2002 im Rahmen der vertraglichen Haftung die Regelung des § 280 Abs. 1 S. 2 BGB zu beachten. Danach wird das Vertretenmüssen vermutet. Es ist dann – in Abweichung zu den dargestellten Beweisgrundsätzen – Sache des behandelnden Arztes, die Tatsachen zu behaupten und zu beweisen, aus denen sich ergibt, dass er den Behandlungsfehler entgegen der gesetzlichen Vermutung nicht zu vertreten hat. Umstritten ist allerdings, ob § 280 Abs. 1 S. 2 BGB im Arzthaftungsrecht Anwendung findet (dagegen Medicus 2003, Rn. 420). Nach wohl überwiegender Ansicht (vgl. Spickhoff 2003, S. 1701, 1705; Spindler u. Rieckers 2004, S. 272, 274) ist die Beweislastumkehr auch im Arztrecht anwendbar. Hierfür dürfte sprechen, dass allein die Seite des Behandelnden im Haftpflichtprozess zu genügend substanziierten Ausführungen hinsichtlich der Voraussehbarkeit und Vermeidbarkeit eines eingetretenen Medizinschadens in der Lage ist.

Die unterschiedliche Verteilung der Beweislast für die »Pflichtverletzung« einerseits und das ärztliche »Vertretenmüssen« andererseits ist dem juristischen Laien schwer verständlich. Zur Erläuterung sei folgendes Beispiel (nach Spickhoff 2002, S. 2530, 2537) genannt: Wenn im Arzthaftungsprozess ein Sachverständiger ausführt, dass die Behandlung des Patienten dem aktuellen medizinischen Standard nicht entsprochen hat, so genügt der Patient damit seiner Beweislast hinsichtlich der »Pflichtverletzung«. Es ist dann Sache des Arztes, sich zu »exkulpieren«. Er trägt insoweit die Beweislast dafür, dass etwa der aktuelle Standard der medizinischen Wissenschaft zur Zeit der Behandlung noch nicht erkennbar war.

53.3 Die rechtliche Stellung des psychisch kranken Patienten und die Psychopharmakotherapie

Eine psychische Erkrankung als solche wirkt sich zunächst in keiner Weise auf die rechtliche Stellung aus. Auch der Patient, der sich einer psychopharmakologischen Behandlung unterzieht, bleibt ein mündiger Bürger. Dies ergibt sich unmittelbar aus den allgemeinen Menschenrechten bzw. aus Artikel 1 des Grundgesetzes: »Die Würde des Menschen ist unantastbar«. Obwohl dies heute für die Psychiatrie einerseits eine Selbstverständlichkeit darstellt, sollte man sich andererseits daran erinnern, dass Herrschaftssysteme wie z. B. der Nationalsozialismus unter maßgeblicher Mitwirkung von Ärzten psychisch Kranken elementare Menschenrechte absprachen. Wichtig ist ferner der Umstand, dass die ganz überwiegende Anzahl der psychiatrischen Behandlungsfälle ohne die Anwendung des Betreuungs- oder Unterbringungsrechts stattfindet, d. h., die juristischen Rahmenbedingungen der Behandlung sind für den psychisch und den somatisch kranken Patienten identisch. Praktisch bedeutet dies, dass der psychisch Kranke einen Behandlungsvertrag abschließen kann und selbstverständlich – nach erfolgter Aufklärung – in die ihm vorgeschlagene Psychopharmakotherapie einwilligen muss.

Psychopathologische Zustände verändern die Rechtsstellung eines Kranken allerdings dann, wenn sie nach § 104 Abs. 2 BGB **Geschäftsunfähigkeit**, d. h. einen »die freie Willensbestimmung ausschließenden Zustand krankhafter Störung der Geistestätigkeit« verursachen. Obwohl sachlich häufig zusammentreffend, ist davon die **Einwilligungsunfähigkeit** rechtlich strikt zu unterscheiden. Der geschäftsunfähige akut manische Patient, der zum Abschluss eines Kaufvertrags über eine Immobilie infolge seines euphorischen Affekts nicht mehr in der Lage ist, kann durchaus noch wirksam in eine Therapie mit Valproat einwilligen, wenn er zumindest das wesentliche Behandlungsziel zu erkennen vermag. In Akutsituationen ist jedoch häufig auch die Einwilligungsfähigkeit aufgehoben. Das Prozedere beruht dann auf zwei verschiedenen Rechtsgrundlagen, nämlich einerseits auf der zivilrechtlichen »Notaufnahme« bzw. den »einstweiligen Maßnahmen des Vormundschaftsgerichts« (§§ 1906i i. V. m. 1846 BGB und § 70h FGG), andererseits bei Selbst- oder Fremdgefährdung des bzw. durch den Patienten auf der öffentlich-rechtlichen Unterbringung nach den »Psychiatriegesetzen« der Bundesländer. Mit der Geneh-

migung der kustodialen Aufnahme durch das in beiden Fällen zuständige Vormundschaftsgericht ist nicht auch per se bereits eine Psychopharmakotherapie bewilligt; hierfür sind meist zusätzlich Therapiepläne vorzulegen.

Zumindest bei einer länger dauernden psychischen Erkrankung ist es jedoch unumgänglich und rechtlich geboten, die Möglichkeit einer **Ersatzeinwilligung** durch einen gesetzlichen Vertreter zu schaffen. Seit der 1992 erfolgten Aufhebung der Entmündigung und Pflegschaft des früheren Vormundschaftsrechts finden sich die einschlägigen Vorschriften im »**Betreuungsrecht**« der §§ 1896ff BGB (Coeppicus 2000). Danach ist für Volljährige, die aufgrund einer psychischen Krankheit ihre »Angelegenheiten ganz oder teilweise nicht besorgen« können, ein Betreuer für gewisse, vom Vormundschaftsgericht zu benennende Aufgabenkreise zu bestellen, häufig z. B. für die »Zuführung zur ärztlichen Behandlung« oder die »Aufenthaltbestimmung«. Die komplexen Konsequenzen einer Betreuung im Hinblick auf die Einwilligungs- und Geschäftsfähigkeit können hier nicht näher dargestellt werden. Wichtig für den Arzt ist es jedoch zu beachten, dass ein unter Betreuung stehender Patient dennoch geschäftsfähig und einwilligungsfähig sein kann. Für die Wirksamkeit des **Behandlungsvertrages** sollte der Arzt den rechtlichen Unsicherheiten dadurch vorbeugen, dass er sich in jedem Fall um die Mitwirkung des Betreuers bemüht. Rechtlich notwendig ist diese jedoch nur beim geschäftsunfähigen Betreuten (Vertragsschluss durch Betreuer) und beim geschäftsfähigen Betreuten, wenn ein so genannter Einwilligungsvorbehalt angeordnet ist (Zustimmung des Betreuers).

Bedeutsamer für alle Beteiligten ist jedoch die Problematik der Einwilligungsfähigkeit des Betreuten. Hier entscheidet sich, wem gegenüber die **Aufklärung** zu erfolgen bzw. wer in die Behandlung einzuwilligen hat, um diese zu rechtfertigen. Ist der betreute Patient einwilligungsfähig, also dazu in der Lage, Bedeutung und Risiko einer Behandlung zu überblicken und seinen Willen danach zu bilden, kommt es ausschließlich auf seine **Einwilligung** an. Für einen einwilligungsunfähigen Betreuten kann der Betreuer – selbstverständlich nach entsprechender Aufklärung – in eine Psychopharmakotherapie einwilligen. Stellt sich die Einwilligungsfähigkeit bezüglich der konkret anstehenden Behandlung für den Arzt als fraglich dar und liegt eine Konfliktsituation zwischen Patient und Betreuer vor, so ist die rechtliche Lösung umstritten (Bamberger u. Roth 2003, § 1904 Rn. 7). Zumindest für den Fall, dass die Betreuung den Aufgabenbereich der Gesundheitsfürsorge umfasst, stellt dies nach der hier vertretenen Ansicht ein starkes Indiz für die Einwilligungsunfähigkeit dar. Daher ist von einer Regelzuständigkeit des Betreuers auszugehen, wenn sich die ausnahmsweise bestehende Einwilligungsfähigkeit nicht zweifelsfrei feststellen lässt (Staudinger 1999, § 1904 Rn. 29).

Bedarf die Behandlung einer Einwilligung des Betreuers, so ist dieser hierbei nicht völlig frei. Grundsätzlich hat er seine Entscheidungen am »Wohl« des Betreuten auszurichten (§ 1901 Abs. 2 BGB). Nach § 1904 BGB muss er darüber hinaus die Genehmigung des Vormundschaftsgerichts für ärztliche Heileingriffe einholen, »wenn die Gefahr besteht, dass der Betreute (…) einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schaden« erleidet. Die juristische Diskussion der Frage, welche psychiatrische Therapie konkret unter die Genehmigungspflicht des § 1904 BGB fällt, ist noch nicht abgeschlossen. Die bislang vorliegenden Entscheidungen lassen jedoch erkennen, dass dem Vormundschaftsgericht kurzfristige Gaben von Psychopharmaka niemals und längerfristige auch nur bei speziellen Risikogruppen zur Bewilligung vorgelegt werden müssen. Weder eine Langzeittherapie mit Lithium noch mit Clozapin oder mit Butyrophenon- bzw. Phenothiazin-Depotantipsychotika gelten a priori als genehmigungspflichtig. Dies ist nach herrschender Meinung nur dann erforderlich, wenn z. B. bei älteren multimorbiden Patienten, trotz einer relativen substanzbezogenen Kontraindikation, im Einzelfall eine derartige Behandlung begonnen oder fortgesetzt werden soll, und deshalb eine schwierige Abwägung der spezifischen gesundheitlichen Vor- und Nachteile erforderlich wird (Knittel 2002, § 1904 Rn. 14–14f). Umstritten ist nicht zuletzt die Genehmigungsbedürftigkeit einer langfristigen Therapie mit Antipsychotika wegen der möglichen Spätdyskinesien (LG Berlin, FamRZ 1993, 597, 598-599; OLG Hamm, NJWE-FER 1997, 178, 179).

Eine Unterbringung durch den Betreuer kann gegen den **natürlichen Willen** des einwilligungsunfähigen Betreuten infolge der grundgesetzlich gewährleisteten Freiheitsgarantien nur aufgrund richterlicher Entscheidung erfolgen (Art. 104 GG). Die zwangsweise Unterbringung erfolgt insoweit nach § 1906 BGB, wobei die richterliche Genehmigung nachgeholt werden kann, wenn mit dem Aufschub der Unterbringung Gefahr verbunden ist. Das Gericht hat jedoch im Falle der Unterbringung gegen den Willen des Betreuten insbesondere zu berücksichtigen, dass das Recht auf persönliche Freiheit auch dem psychisch Kranken eine gewisse »Freiheit zur Krankheit« einräumt (BVerfGE 58, 208, 224–226; BVerfG NJW 1998, 1774, 1775). In diesem Zusammenhang erscheint ferner ein Beschluss des Bundesgerichtshofes aus dem Jahr 2000 erwähnenswert, wonach eine vorübergehende, aber wiederkehrende Unterbringung nicht nach § 1906 BGB genehmigungsfähig ist, wenn diese ausschließlich der Applikation einer antipsychotischen Depotmedikation gegen den Willen des Betreuten dient. Eine ambulante Zwangsbehandlung gegen den körperlichen Widerstand des Patienten ist rechtlich nicht möglich und darf auch nicht mittels kurzfristiger stationärer Aufenthalte durchgesetzt werden (BGH XII ZB 69/00; BGHZ 145, 297).

53.4 Psychopharmaka und Arzneimittelrecht

Psychopharmaka gehören zu den Arzneimitteln im Sinne des § 2 Abs. 1 AMG, da es sich um Stoffe handelt, die dazu bestimmt sind, »Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu hüten oder zu erkennen« (Nr. 1) bzw. »die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelischer Zustände zu beeinflussen« (Nr. 5). Außerdem sind Psychopharmaka aus rechtlicher Sicht nach § 4 Abs. 1 AMG als Fertigarzneimittel zu klassifizieren, die durch pharmazeutische Unternehmer hergestellt werden und in Verpackungen zur Abgabe an den »Endverbraucher« bestimmt sind. Rezepturarzneimittel spielen in der Psychopharmakotherapie keine Rolle mehr. Aus den sonstigen Begriffsbestimmungen des AMG erscheinen noch die rechtlichen Definitionen der Nebenwirkung als »beim bestimmungsgemäßen Gebrauch auftretende unerwünschte Begleiterscheinungen« (§ 4 Abs. 13) und der Charge als »in einem einheitlichen Herstellungsgang erzeugte Menge eines Arzneimittels« (§ 4 Abs. 16) erwähnenswert. Da fast alle Psychopharmaka nicht ausschließlich der Vorbeugung, sondern der Heilung dienen, unterliegen sie gemäß § 43 Abs. 1 und § 44 Abs. 1 AMG der Apothekenpflicht. Ferner sind Psychopharmaka nach § 48 AMG rezeptpflichtig, da ihre Anwendung ohne ärztliche Überwachung gesundheitliche Gefahren mit sich bringen kann. Bei einer Neueinführung oder Erweiterung der Indikationen ergibt sich die so genannte »automatische« Verschreibungspflicht darüber hinaus aus § 49 AMG, da in diesem Fall die Wirkung in der »medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt« ist.

Umstritten war längere Zeit die rechtliche Bewertung der Rezeptierung und Abgabe von Betäubungsmitteln zum Zweck der Substitutionsbehandlung einer Substanzabhängigkeit, insbesondere der Opiatabhängigkeit. Nicht zuletzt bedingt durch eine Ergänzung des § 13 Abs. 1 Satz 1 (Gesetz v. 03.09.1992; BGBl. I, S. 1593), herrscht inzwischen eindeutig die Ansicht vor, dass es sich auch bei der Substitutionsbehandlung grundsätzlich um eine begründete therapeutische Verabreichung im Sinne des § 13 Abs. 1 BtMG handelt (Deutsch u. Spickhoff 2003, Rn. 859). Der Arzneicharakter des Betäubungsmittels ist vorrangig, da zumindest die Linderung eines Leidens nach § 2 Abs. 1 AMG erreicht werden soll (Fiala 2001). Die Substitution ist jedoch unter den strengen Voraussetzungen der §§ 5 BtMVV durchzuführen. Danach sind u. a. Mindestanforderungen an eine suchttherapeutische Qualifikation zu erfüllen, die von den Ärztekammern festgelegt werden. Aufgrund eines Beschlusses der Bundesärztekammer von 1998 ist die Durchführung einer Substitutionsbehandlung berufsrechtlich an den Erwerb des Fachkundenachweises »Suchttherapeutische Grundversorgung« gebunden. Auch ohne diese Qualifikation zu erfüllen, kann ein Arzt jedoch nach § 5 III BtMVV unter Einschaltung eines Konsiliarius bis zu drei Patienten gleichzeitig ein Substitutionsmittel verschreiben (Kinzig 2001; Weber 1999; § 13 Rn. 54–58 und § 5 BtMVV).

53.5 Der »nichtbestimmungsgemäße Gebrauch« und der *off-label use*

Im Behandlungsalltag werden psychotrope Pharmaka häufig bei Erkrankungen eingesetzt, die den amtlich zugelassenen Indikationen nicht entsprechen. Hier sei etwa an die Anwendung neuerer Antiepileptika zur Phasenprophylaxe bei affektiven und schizoaffektiven Psychosen (▶ Kap. 41) oder an die Behandlung von Schmerzstörungen mit Antidepressiva (▶ Kap. 45) erinnert. Die Auswahl der Indikationsbereiche, d. h. der **bestimmungsgemäße Gebrauch** eines Medikaments, für den pharmazeutische Unternehmen die Zulassung beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte beantragen, richtet sich häufig nach marktwirtschaftlichen und epidemiologischen Überlegungen und nicht vorrangig nach dem medizinisch sinnvollen Anwendungsspektrum einer Substanz, das in der Regel breiter ist. Infolge des Prinzips der Therapiefreiheit ist der Arzt keineswegs von vornherein an die Zulassungsindikationen gebunden (Glaeske u. Dierks 2003). Vielmehr kann u. U. sogar eine Verpflichtung zur Überschreitung der amtlich zugelassenen Indikationen bestehen, wenn schwere dauerhafte Gesundheitsschäden oder schmerzhafte Leiden nur auf diese Weise vom Patienten abgewendet werden können (OLG Köln 27 U 169/89, »Aciclovir-Fall«).

Dieser so genannte **bestimmungswidrige Gebrauch** eines Psychopharmakons ist somit einerseits arzneimittel- und berufsrechtlich nicht verboten (BSG, 19.03.2002, NJW 2003, 460, 461), jedoch andererseits haftungsrechtlich mit mehreren Rechtsfolgen verbunden, die für den verantwortlichen Arzt nachteilig sein können. Zunächst entfällt grundsätzlich die Gefährdungshaftung des Herstellers nach § 84 Abs. 1 Satz 1 AMG. Anstelle des pharmazeutischen Unternehmens haftet der Arzt, allerdings nur, sofern ihm ein Verschulden zur Last fällt. Allerdings soll die Gefährdungshaftung dann beim Hersteller verbleiben, wenn dieser den nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch offensichtlich kennt und duldet (Kloesel u. Cyran 2002, § 84 Rn. 11; Deutsch u. Spickhoff 2003, Rn. 1135). Bei einer derartigen Therapie handelt es sich um einen so genannten **(individuellen) Heilversuch**, und zwar unabhängig davon, ob die Indikationsstellung aus wissenschaftlich-psychopharmakologischer Sicht bereits gesichert ist oder nicht. Nach herrschender Meinung gelten die Vorschriften über die klinische Prüfung nach §§ 40–42 AMG nicht, wenn tatsächlich ein genuiner Individualheilversuch bei einem einzelnen Patienten vorliegt (Kloesel u. Cyran 2002, § 40 Rn. 1–1b; Rehmann 1999, § 40 Rn. 2).

Jedoch sind die Übergänge zur klinischen Prüfung fließend, falls ein Arzt bei mehreren Patienten immer wieder ein bestimmtes Therapieschema anwendet, das noch nicht einer amtlich zugelassenen Indikation entspricht. Hier könnte die juristische Bewertung zu dem Schluss kommen, dass die Grenzen des Individualheilversuchs überschritten und die strengen Regeln der klinischen Prüfung anzuwenden sind. Unabhängig von dieser umstrittenen Frage muss der Arzt bei jedem Individualheilversuch die gesundheitlichen Vor- und Nachteile der nicht bestimmungsgemäßen Behandlung besonders sorgfältig abwägen. Außerdem ist der Patient ausdrücklich über die Tatsache aufzuklären, dass es sich nicht um eine Standardtherapie handelt. Sämtliche Maßnahmen sollten genau dokumentiert werden, insbesondere die medizinischen Gründe der Überschreitung des amtlich zugelassenen Indikationsbereichs eines Psychopharmakons und der mangelnden Eignung der Standardverfahren. Individuelle Heilversuche sind auch bei Bewusstlosen, gerichtlich untergebrachten, unter juristischer Betreuung stehenden, geschäfts- oder einwilligungsunfähigen Patienten nicht a priori untersagt und können auf den mutmaßlichen Willen des Betroffenen oder die Ersatzeinwilligung des rechtlichen Vertreters gestützt werden (§ 41 Abs. 2–5 AMG; Knittel 2002; § 1904 BGB Rn. 19–19b). Die eher unsichere rechtliche Situation des Individualheilversuchs mag im Einzelfall sinnvolle Behandlungsstrategien verhindern, z. B. bei Demenzkranken, jedoch genießt aus der Sicht des Gesetzgebers der Schutz des Patienten Vorrang.

Unter dem Begriff des *off-label use* wird seit einigen Jahren ein verwandtes, aber rechtlich nicht identisches Problem diskutiert, nämlich die Frage, ob die Träger der gesetzlichen Sozialversicherung dazu berechtigt sind, die Kostenübernahme für ein zugelassenes Arzneimittel zu verweigern, falls dieses außerhalb der amtlich genehmigten Indikationen verordnet wurde. Insbesondere bei der stationären und teilstationären psychiatrischen Versorgung werden Psychopharmaka sehr häufig »*off label*« eingesetzt, und zwar in allen Patienten- und Diagnosengruppen (Assion u. Jungck 2007). Grundsätzlich erscheint die übliche, auf nosologischen Entitäten beruhende Zulassung von Arzneimitteln als Rechtsgrundlage der Indikationen für den Bereich der nahezu immer syndromorientierten Psychopharmakotherapie wenig geeignet (Fritze 2006). Die sehr komplexe rechtliche Problematik (Glaeske u. Dierks 2003) kann hier nicht im Detail geschildert, sondern nur anhand einiger Aspekte angedeutet werden.

Die Sozialversicherungsträger stützen ihre restriktive Haltung auf mehrere Vorschriften des Sozialrechts. Danach haben Versicherte z. B. lediglich Anspruch auf Leistungen, die dem allgemein anerkannten medizinischen Standard und dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechen (§§ 2, 12 SGB V). Ferner zählt nach herrschender juristischer Meinung die Finanzierung der medizinischen Forschung nicht zu den regulären Aufgaben der Krankenkassen. Insbesondere liegt während einer klinischen Prüfung kein Erstattungsanspruch vor (BSG 1 RK 8/94). Für die Erstattungspflicht der Krankenkassen beim *off-label use* spricht jedoch, dass jeder Versicherte die im Einzelfall notwendige medizinische Behandlung beanspruchen darf (§ 27 SGB V). Es steht keineswegs fest, dass die Zulassungsgrenzen des Arzneimittelrechts ohne weiteres auf das Sozialrecht übertragen werden dürfen. Außerdem gilt nach § 8 Abs. 1 des nunmehr gültigen Krankenhausentgeltgesetzes z. B. der Versorgungsanteil der allgemeinen Krankenhausleistungen auch bei klinischen Studien gegenüber dem Versicherungsträger als berechenbar.

Auch das vielfach zitierte Obiter Dictum des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 (BSG B 1 KR 37/00 R, NJW 2003, 460–463) konnte in der Praxis keine endgültige Klärung der Rechtslage herbeiführen. Danach müssen die Kosten eines *off-label use* ausnahmsweise nur dann erstattet werden, wenn begründete Erfolgsaussichten bestehen und es sich um die Behandlung einer schwer wiegenden, d. h. lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden Erkrankung handelt, für die bislang eine zugelassene therapeutische Alternative fehlt. Insbesondere fordert das Gericht Forschungsergebnisse, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Soweit nicht bereits eine Erweiterung der Zulassung beantragt ist, bedeutet dies, dass Veröffentlichungen vorliegen müssen, die einen Konsens der einschlägigen Fachkreise über den voraussichtlichen Nutzen der Off-label-Therapie belegen (BSG, NJW 2003, 460, 463). Mit Hinweis auf diese engen Voraussetzungen lehnten Sozialgerichte eine Kostenübernahmepflicht z. B. der Behandlung des Restless-legs-Syndroms mit Cabaseril (BSG B 1 KR 14/06 R) oder der Fortsetzung einer Methylphenidat-Therapie bei ADHS im Erwachsenenalter ab (LSG Bayern, L 5 KR 93/06).

Ein Beschluss des Bundesverfassungsgerichts zur Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen für wissenschaftlich nicht anerkannte Behandlungsmethoden vom 06.12.2005 (BVerfG 1BvR 347/98) führte auch in Zusammenhang mit der Thematik des *off-label use* zu weiteren Diskussionen. Nach dieser Entscheidung ist es nämlich weder mit dem Sozialstaatsprinzip noch mit den Grundrechten vereinbar, »einen gesetzlich Krankenversicherten, für dessen lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht«.

Diese Grundsätze sind sinngemäß auch auf die Arzneimittelversorgung anzuwenden. Die enormen Schwie-

rigkeiten, die sich aus der praktischen Umsetzung derartiger Anforderungen aus der Rechtsprechung ergeben, sollen durch die Einsetzung von Kommissionen überwunden werden, die über die Zulässigkeit des *off-label use* für einzelne Behandlungsstrategien bzw. Fallkonstellationen entscheiden. Der 2004 als zentrales Selbstverwaltungsorgan der gesetzlichen Krankenversicherung errichtete so genannte »Gemeinsame Bundesausschuss« (§ 92 SGB V) etablierte nach § 35b Abs. 3 SGB V inzwischen auch eine Expertengruppe für den Fachbereich Neurologie und Psychiatrie. Allerdings stellt sich die Frage, ob derartige Gremien das geeignete Mittel darstellen, um auf die Entwicklung des Arzneimittelmarktes angemessen zu reagieren. Welche langfristigen Konsequenzen sich aus dieser neuen Rechtsprechung für den Bereich der Psychopharmakotherapie ergeben, ist derzeit noch nicht abschließend zu beurteilen. Voraussichtlich sind hinsichtlich des nichtbestimmungsgemäßen Gebrauchs und des *off-label use* in den nächsten Jahren weitere rechtliche Änderungen zu erwarten. Insbesondere bei kostspieligen Verfahren ist jedoch die Kostenübernahme bzw. -erstattung vorab zu klären bzw. der Patient auf die Kostenproblematik hinzuweisen.

Nicht erstattungsfähig ist grundsätzlich die Pharmakotherapie im Rahmen eines Heilversuchs mit einem **nicht zugelassenen** Medikament. Allerdings hat sich das Bundessozialgericht mit Urteil vom 4. April 2006 (B 1 KR 7/05 R), in Anknüpfung an den Beschluss des Bundesverfassungsgerichts von 2005, zur Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen für in Deutschland nicht zugelassene Arzneimittel bei der Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen geäußert: Besteht eine begründete, nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder zumindest Linderung, so sind unter bestimmten Voraussetzungen – wie einer vorherigen Nutzen-Risiko-Analyse – auch die Kosten in Deutschland nicht zugelassener Arzneimittel erstattungsfähig, sofern eine anerkannte Standardtherapie nicht verfügbar ist. Ausdrücklich hat der Senat aber im Übrigen an seiner Rechtsprechung aus dem Jahr 2004 festgehalten, dass auf Kosten der Krankenkassen im Regelfall keine Fertigarzneimittel gewährt werden, wenn diese nicht in Deutschland oder EU-weit zugelassen sind (BSGE 93, 1; BSGE 93, 236).

53

53.6 Psychopharmakologische Forschung

Auf die komplexen Vorschriften über die **Neuzulassung** eines Arzneimittels kann hier nicht näher eingegangen werden. Für die Entwicklung von Psychopharmaka entscheidend ist § 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG, wonach die Zulassung versagt werden darf, falls »dem Arzneimittel die vom Antragsteller angegebene therapeutische Wirksamkeit fehlt oder diese nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vom Antragsteller unzureichend begründet ist«. Nach der umstrittenen Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts soll im Falle der Nichterweislichkeit der Wirksamkeit die Beweislast für die Unwirksamkeit bei der Zulassungsbehörde liegen, d. h. beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BVerwG NJW 1980, 656, 658). In jedem Fall kommt jedoch zunächst im Hinblick auf die zweite Alternative der Begründungslast des Antragstellers herausragende Bedeutung zu. Abgesehen von der medizinischen Notwendigkeit stellt dadurch die ordnungsgemäß durchgeführte und dokumentierte klinische Arzneimittelprüfung die wesentliche materiell-rechtliche Voraussetzung der Zulassung dar (Kloesel u. Cyran 2002, § 25 Rn. 33). Die Einzelheiten der Prüfung regeln Verwaltungsvorschriften, die gemäß § 26 AMG vom zuständigen Bundesministerium erlassen werden. Insbesondere für die Gestaltung und Vorlage der Prüfpläne gewinnen EU-Richtlinien zunehmend an Bedeutung, die ihrerseits auf Good-Clinical-Practice-Richtlinien beruhen.

Die Stellung des Patienten in einer **klinischen Prüfung** ist in den §§ 40–42 AMG umfänglich geregelt, die sich an die Deklarationen des Weltärztebundes über die biomedizinische Forschung am Menschen anlehnen (Neufassung der Deklaration von Helsinki, Edinburgh, Oktober 2000, NJW 2001, 1774–1776; Deutsch 2001). Danach muss nicht nur das gesundheitliche Risiko im Hinblick auf das zu erwartende medizinische Ergebnis vertretbar sein und die Prüfung nach anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen erfolgen, sondern auch eine Probandenversicherung abgeschlossen werden und die – jederzeit widerrufbare – persönliche schriftliche Einwilligung der Teilnehmer sowie ein positives Votum einer unabhängigen Ethikkommission vorliegen. Diese werden nach landesrechtlichen Vorschriften gebildet und sind meist bei den Landesärztekammern oder medizinischen Fakultäten der Universitäten angesiedelt. Andere, z. B. von psychiatrischen Kliniken oder pharmazeutischen Unternehmen eingerichtete Ethikkommissionen werden mangels gesetzlicher Legitimation nicht anerkannt (Kloesel u. Cyran 2002, § 40 Rn. 1 1 4b).

§ 41 Nr. 1 AMG schreibt vor, dass bei Kranken eine Arzneimittelprüfung nur dann zulässig ist, wenn das zu untersuchende Mittel »nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist«, um die jeweils vorliegende Gesundheitsstörung zu bessern. Einerseits reicht daher ein ausschließlich grundlagenwissenschaftlich-theoretisches Erkenntnisinteresse ohne therapeutische Verwertbarkeit bei Untersuchungen an Erkrankten nicht aus. Andererseits werden unter diesen Voraussetzungen gewisse Erleichterungen, insbesondere hinsichtlich der Form der Einwilligung, sowie eine Erweiterung des Probandenkreises auf Geschäfts- bzw. Einwilligungsunfähige

vorgenommen, um eben auch diesen die mögliche Heilungs- oder Linderungschance eines neuen Medikaments nicht zu versagen. Plazebostudien dürfen bei ernsthaften Krankheiten indes nicht durchgeführt werden, falls bereits wirksame Therapeutika existieren; hier sind nur Kontrollstudien gegen etablierte Standardsubstanzen gestattet (Helle et al. 2002, S. 857, 861).

Eine schwierige rechtliche Thematik stellt die Frage dar, inwieweit psychiatrische Forschung einschließlich psychopharmakologischer Studien an Einwilligungsunfähigen erlaubt ist. Praktisch ist dieses Problem v. a. bei demenziellen Erkrankungen relevant, wobei hier insbesondere die Zulässigkeit und die Reichweite der Einwilligung durch Betreuer im Hinblick auf den individuellen und den Gruppennutzen kontrovers diskutiert wird (Benkert 1995; Helmchen 1995; Zimmermann 1997). Die einschlägigen Vorschriften des Betreuungsrechts und des Arzneimittelgesetzes sowie der amtlichen Begründungen lassen sehr widersprüchliche Auslegungen zu, insbesondere durch das unklare Verhältnis zwischen § 40 und § 41 AMG. Nach § 40 Abs. 2 Nr. 1 AMG können nämlich nur Geschäftsfähige in eine klinische Prüfung einwilligen. Diese ist außerdem nach § 40 Abs. 1 Nr. 3 AMG untersagt an Verwahrten, d. h. an Untersuchungs- und Strafgefangenen sowie an strafrechtlich und nach Landesrecht durch Verwaltungsakt in psychiatrischen Kliniken Untergebrachten. Nach § 41 Nr. 1–2 AMG scheiden jedoch weder zivilrechtlich Untergebrachte noch Betreute bzw. Geschäfts- oder Einwilligungsunfähige von vornherein aus, sofern alle anderen Voraussetzungen einer zulässigen klinischen Prüfung erfüllt sind und – wie bereits erwähnt – zumindest ein mittelbarer Nutzen im Sinne einer Besserung der jeweils vorliegenden psychischen Erkrankung zu erwarten ist; in diesen Fällen muss die Zustimmung des gesetzlichen Vertreters bzw. Betreuers und ggf. die Genehmigung des Vormundschaftsgerichts eingeholt werden. Beim nicht voll geschäftsfähigen, aber einwilligungsfähigen Patienten bedarf es, abweichend zu den für die Heilbehandlung und Heilversuch geschilderten Grundsätzen, der Einwilligung sowohl des gesetzlichen Vertreters als auch des Patienten. Beim nicht einwilligungsfähigen Patienten kommt es nur auf die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters an (§ 41 Nr. 3 und 4 AMG; Holzhauer 1992; Habermann et al. 2000). Außerdem ist die Teilnahme eines einwilligungsunfähigen Betreuten an einer klinischen Prüfung auch gemäß § 1904 BGB prinzipiell genehmigungsfähig. Der zumindest mittelbare individuelle Nutzen bildet hier ebenfalls das Entscheidungskriterium (Deutsch u. Spickhoff 2003, Rn. 596–601; Knittel 2002, § 1904 Rn. 19–19c).

Nach vorherrschender Meinung kann der gesetzliche Vertreter eines einwilligungsunfähigen psychisch Kranken jedoch dessen Teilnahme an einer Untersuchung mit überwiegend wissenschaftlichem Charakter bzw. ohne jeden erkennbaren persönlichen Behandlungsvorteil nicht zustimmen. Obwohl auch von juristischer Seite nicht verkannt wurde, dass die Forschung bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere mit demenziellen Störungen, auf derartige Untersuchungen angewiesen ist, überwiegen in Deutschland nicht zuletzt aufgrund der historischen Erfahrungen während des Nationalsozialismus bislang die Bedenken. Anders entschied sich der Europarat in seiner *Convention on Human Rights and Biomedicine,* die in Artikel 17 Abs. 2 solche Studien zulässt, falls sie zu einer wesentlichen Verbesserung des wissenschaftlichen Verständnisses beitragen und nur mit einem geringen Risiko behaftet sind. So halten es auch Stimmen in der deutschen Literatur für geboten, die Zulässigkeitsschranke des individualtherapeutischen Nutzens aufzuheben, wenn die klinische Prüfung ohne Risiken für den Patienten vorgenommen werden kann (Helle et al. 2002). Dieses abschließende Beispiel zeigt, dass die juristische Diskussion durchaus aktuelle Fragen der Psychopharmakotherapie und der psychopharmakologischen Forschung berührt. Abseits aller rechtlichen Unwägbarkeiten wird jedoch der Arzt immer dann im Sinne seines Patienten handeln, wenn er sich um eine optimale Psychopharmakotherapie bemüht.

Juristische Quellen

BGHSt:	Entscheidungen des Bundesgerichtshofes in Strafsachen
BGHZ:	Entscheidungen des Bundesgerichtshofes in Zivilsachen
BSGE:	Entscheidungen des Bundessozialgerichts
BVerfGE:	Entscheidungen des Bundesverfassungsgerichts
GesR:	Gesundheitsrecht. Zeitschrift für Arztrecht, Krankenhausrecht, Apotheken- und Arzneimittelrecht
FamRZ:	Zeitschrift für das gesamte Familienrecht
JuS:	Juristische Schulung
JZ:	Juristenzeitung
MDR:	Monatsschrift für Deutsches Recht
MedR:	Medizinrecht
NJW:	Neue Juristische Wochenschrift
SGB:	Sozialgesetzbuch
VersR:	Zeitschrift für Versicherungsrecht
ZGS:	Zeitschrift für das gesamte Schuldrecht

Literatur

Assion HJ, Jungck C (2007) Off-label prescribing in a German psychiatric hospital. Pharmacopsychiatry 40: 30–36

Bamberger H, Roth H (2003) Bürgerliches Gesetzbuch, Kommentar, Band 3, §§ 1297–2385. Beck, München

Baumbach A, Lauterbach W, Albers J, Hartmann P (2007) Zivilprozeßordung (ZPO). Beck'sche Kurzkommentare, 65. Aufl. Beck, München

Benkert O (1995) Klinische Prüfungen bei einwilligungsunfähigen Patienten. Ein Mainzer Vorschlag zur Korrektur des Arzneimittelgesetzes. Nervenarzt 66: 864–868

Coeppicus R (2000) Sachfragen des Betreuungs- und Unterbringungsrechts. Kohlhammer, Stuttgart

Deutsch E (2001) Klinische Forschung International. Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in neuem Gewand. NJW, S 857–860

Deutsch E, Spickhoff A (2003) Medizinrecht. Arztrecht, Arzneimittelrecht, Medizinprodukterecht und Transfusionsrecht. 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Fiala C (2001) Suchtmittelsubstitution. In: Roxin C, Schroth U (Hrsg) Medizinstrafrecht im Spannungsfeld von Medizin, Ethik und Strafrecht. Boorberg, Stuttgart, S 121–144

Fritze J (2006) Off-Label-Use in der Psychopharmakologie. Epidemiologische Relevanz. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde und Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, Berlin

Giesen D (1995) Arzthaftungsrecht, 4. Aufl. Mohr Siebeck, Tübingen

Glaeske G, Dierks C (2003) Off-Label-Use. Weichenstellung nach dem BSG-Urteil 2002. Wolf & Sohn, München

Habermann E, Lasch H, Gödicke P (2000) Therapeutische Prüfungen an Nicht- Einwilligungsfähigen im Eilfall – ethisch geboten und rechtlich zulässig? NJW, S 3389–3395

Helle J, Frölich J, Haindl H (2002) Der Heilversuch in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten. NJW, S 857–863

Helmchen H (1995) Dürfen Ärzte an Demenzkranken forschen? Analyse des Problemfeldes, Forschungsbedarf und Einwilligungsproblematik. Stuttgart, Thieme

Holzhauer H (1992) Zur klinischen Prüfung von Medikamenten an Betreuten. NJW, S 2325–2331

Katzenmeier Chr (2002) Arzthaftung. Mohr-Siebeck, Tübingen

Kinzig J (2001) Fünfzehnte Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (15. BtMÄndV). NJW, S 2683–2685

Kloesel W, Cyran W (2002) Arzneimittelrecht. Kommentar, 3. Aufl. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart

Knauer C (2001) Ärztlicher Heileingriff, Einwilligung und Aufklärung – Überzogene Anforderungen an den Arzt? In: Roxin C, Schroth U (Hrsg) Medizinstrafrecht im Spannungsfeld von Medizin, Ethik und Strafrecht. Boorberg, Stuttgart, S 11–30

Knittel B (2002) Betreuungsgesetz (BtG). Kommentar. R. S. Schulz, Starnberg

Medicus D (2003) Schuldrecht I, 14. Aufl. Beck, München

Pawlowski HM (2003) Willenserklärungen und Einwilligungen in personenbezogene Eingriffe. JZ, S 66–73

Rehborn M (2004) Aktuelle Entwicklungen im Arzthaftungsrecht. MDR, S 371–376

Rehmann W (1999) Arzneimittelgesetz. Beck, München

Spickhoff A (2002) Das System der Arzthaftung im reformierten Schuldrecht. NJW, S 2530–2537

Spickhoff A (2003) Die Entwicklung des Arztrechts 2002/2003. NJW, S 1701–1710

Spickhoff A (2004) Die Entwicklung des Arztrechts 2003/2004. NJW, S 1710–1720

Spindler G, Rieckers O (2004) Die Auswirkungen der Schuld- und Schadensrechtsreform auf die Arzthaftung. JuS, S 272–278

Staudinger J (1999) Bürgerliches Gesetzbuch, Kommentar, §§ 1896–1921, 13. Aufl. de Gruyter, Berlin

Steffen E, Dressler W (1997) Arzthaftungsrecht. Neue Entwicklungslinien der BGH-Rechtsprechung, 7. Aufl. RWS, Köln

Weber K (1999) Betäubungsmittelgesetz. Verordnungen zum BtMG. Kommentar. Beck, München

Zimmermann T (1997) Die Auswirkungen des Betreuungsrechts in der ärztlichen Praxis. Einwilligung, vormundschaftsgerichtliche Genehmigung, Forschung (Europäische Hochschulschriften, 2279). Lang, Frankfurt/M

54 Psychopharmaka bei internistischen Erkrankungen

Christian Lange-Asschenfeldt

54.1 Überblick

Die Auswahl von Psychopharmaka bei internistischer Komorbidität erfordert sorgfältiges Abwägen der individuellen Nutzen-Risiko-Relation. Zum einen sind psychopharmakologische Therapieoptionen aufgrund möglicher internistischer Nebenwirkungen sowie Wechselwirkungen mit internistischen Pharmaka oft eingeschränkt. Zum anderen bestehen bei vielen internistischen Erkrankungen psychiatrische Störungen mit oft signifikanten Auswirkungen auf Langzeitprognose, Mortalität und Compliance (DiMatteo et al. 2000; Covinsky et al. 1999).

Umgekehrt ist eine erhöhte Vulnerabilität, z. B. für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etwa bei Depression oder Schizophrenie nachgewiesen. Psychopharmaka entfalten ihre Wirkung in den meisten Fällen auf zellulärer Ebene über Interaktionen mit (metabotropen oder ionotropen) Rezeptoren bzw. Ionenkanälen. Die gleichen Rezeptoren oder Ionenkanäle finden sich ubiquitär in verschiedensten Geweben außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS), etwa im peripheren Gefäß- oder Bronchialsystem oder im Reizleitungsgewebe des Herzens. Dies antizipiert unerwünschte periphere Wirkungen von Psychopharmaka. Die Pathomechanismen dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) können akut sein, z. B. durch Auftreten lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien durch QTc-Zeit-Verlängerung oder chronisch, etwa durch Gewichtszunahme und konsekutive Risikoerhöhung bzgl. Glucosetoleranzerhöhung und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Clozapin, Olanzapin).

Allen diesen Aspekten muss im Rahmen einer rationalen, evidenzbasierten Psychopharmakotherapie Rechnung getragen werden. Im Folgenden werden Besonderheiten der psychiatrischen Pharmakotherapie bei **kardiovaskulären** sowie **Leber- und Nierenerkrankungen** erörtert. Im Fall von Herz-Kreislauf-Erkrankungen handelt es sich vornehmlich um Nebenwirkungen auf **pharmakodynamischer** Ebene mit UAW an entsprechend vorgeschädigten Geweben mit ähnlicher Rezeptor- bzw. Ionenkanalausstattung wie im ZNS. Im Gegensatz dazu determinieren hepatische oder renale Vorerkrankungen UAW überwiegend nosologieunabhängig eher auf **pharmakokinetischer** Ebene durch eingeschränkten Arzneimittelmetabolismus oder reduzierte Clearance, wodurch intrinsische toxische Eigenschaften des jeweiligen Pharmakons akzentuiert werden bzw. zur Geltung kommen.

Sehr ähnliche Pathomechanismen gelten bei Organfunktionseinschränkungen bzw. physiologischen Veränderungen im **Alter** (eingeschränkte hepatorenale Clearance, zunehmendes Verteilungsvolumen der meist lipophilen Psychopharmaka etc.) sowie im Fall von Arzneimittelwechselwirkungen bei Konkurrenz um metabolische Enzymsysteme. In diesem Zusammenhang sei auf ▶ Kap. 55 zu Psychopharmaka im Alter sowie auf ▶ Kap. 59 über spezielle Arzneimittelinteraktionen verwiesen.

54.2 Psychopharmaka bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

54.2.1 Allgemeine Gesichtspunkte und Syndrome

Wie im Folgenden näher ausgeführt, können Psychopharmaka durch unterschiedliche Mechanismen kardiotrop wirken. Ein Risiko lässt sich jedoch in den meisten Fällen erst bei entsprechender **kardialer Vorschädigung** ableiten, wenn also das entsprechende Pharmakon mit potenziellen kardiovaskulären Nebenwirkungen auf ein pathophysiologisches Substrat trifft (z. B. vorbestehende Herzrhythmusstörungen, Blockbilder, hypoxische Schädigung nach Myokardinfarkt etc.). Dieses kann auch latent sein, d. h. bisher klinisch nicht evident geworden (Nebenwirkung bei scheinbar herzgesunden Patienten). In der Praxis sollte daher nicht nur das Risikoprofil des Medikaments über dessen Einsatz entscheiden, sondern ebenso das des Patienten. Neben der Evaluation der Substanz hinsichtlich möglicher Arrhythmogenität (z. B. Potenzial der QTc-Verlängerung) sind also entscheidende Fragen:

- Bestehen beim Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonus, Diabetes, Hypercholesterinämie, Übergewicht?
- Gibt es eine Anamnese für Synkopen bzw. frühere kardiovaskuläre Nebenwirkungen z. B. unter antipsychotischer oder antidepressiver Therapie?
- Wie sieht das EKG aus etc.?

Andererseits mag klinischen Überlegungen in bestimmten Fällen mehr Bedeutung beigemessen werden als reinen Sicherheitserwägungen. Einem Patienten mit therapierefraktärer Schizophrenie nach erfolgloser Behandlung mit mehreren atypischen Antipsychotika sollte ein Therapieversuch mit Clozapin nicht allein auf der Grundlage versagt werden, dass eine Gewichtszunahme bzw. ein Serumlipidanstieg zu erwarten ist.

Anzumerken ist weiterhin, dass in den meisten klinischen Studien Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt (MI), dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) und instabilem Hypertonus bisher ausgeschlossen wurden. Die Datenbasis zur Therapiesicherheit bei dieser kritischen Patientengruppe ist daher schmal.

Die wichtigsten Faktoren im kardiovaskulären Risikoprofil von Psychopharmaka

- **Anticholinerge Wirkung:** Durch Antagonismus an muskarinischen ACh-Rezeptoren (insbesondere bei trizyklischen Substanzen) kommt es zu einer Beeinträchtigung der parasympathischen, protektiv wirkenden Vagusfunktion. Die Folge ist ein relatives Überwiegen sympathischer Einflüsse mit **Erhöhung der Herzfrequenz** und des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Weiterhin kommt es zu einer **Abnahme** der als Maß für bestimmte kardial-adaptive Eigenschaften geltenden, vagal vermittelten **Herzfrequenzvariabilität** (HFV). Die hieraus resultierende, unphysiologische »Frequenzstarre« kann z. B. im Falle einer Behandlung mit einem trizyklischen Antidepressivum in therapeutischer Dosierung schon beim sonst Gesunden vom Ausmaß her vergleichbar mit einer diabetischen autonomen Neuropathie sein (Rechlin et al. 1994). Wiederholt ist von schon vor Behandlung reduzierter HFV bei psychiatrischen Krankheitsbildern wie Depression, Panikstörung oder Schizophrenie berichtet worden (z. B. Agelink et al. 2002).
- **Orthostatische Wirkung:** Ein für viele psychotrope, insbesondere trizyklische Substanzen charakteristischer Effekt ist der Antagonismus an α_1-Adrenozeptoren in der glatten Muskulatur peripherer Widerstandsgefäße mit konsekutiver Vasodilatation und Blutdruckabfall sowie Reflextachykardien, was v. a. unter orthostatischen Bedingungen symptomatisch werden und zu kollaptischen Zuständen oder Synkopen mit Stürzen führen kann.
- **Arrhythmogene Wirkung und Erregungsleitungsstörungen:** Durch Wirkung auf unterschiedliche Ionenkanäle können psychotrope Substanzen sowohl die Erregungsfortleitung in Zellen des kardialen Reizleitungssystems als auch in verschiedenen Stadien das ventrikuläre Aktionspotenzial am Herzmuskel beeinflussen. Das Korrelat im EKG können Verlängerungen der QTc-Zeit sein (▶ 54.2.2). Unterschieden werden Störungen der **Depolarisation**, v. a. verursacht durch (insbesondere trizyklische) Antidepressiva, und solche der **Repolarisation**, v. a. verursacht durch Antipsychotika (insbesondere atypische sowie Butyrophenone). Trizyklische Antidepressiva können darüber hinaus auch Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung bewirken.

54.2.2 Psychopharmaka und Herzrhythmusstörungen

Störungen der Depolarisation

Es ist seit langem bekannt, dass trizyklische Antidepressiva und andere trizyklische Substanzen (z. B. Phenothiazine oder Carbamazepin) vergleichbar mit Klasse-I-Antiarrhythmika wie Chinidin durch ihre Affinität zum Natriumkanal eine Hemmung des schnellen Natriumeinstroms und somit eine **Verzögerung der Depolarisation** der Herzmuskelzelle bzw. Zelle des Reizleitungssystems herbeiführen (◘ Abb. 54.1b). Man spricht in diesem Zusammenhang von einer chinidinartigen, »membranstabilisierenden« Wirkung dieser Substanzen. Nach den Erfahrungen der CAST-Studien, die in den 1980-er Jahren überraschend eine **Steigerung der Mortalität** durch ventrikuläre Arrhythmien bei Postmyokardinfarkt-Patienten gezeigt hatten, wurden ähnliche **proarrhythmische Effekte** bei entsprechender ischämischer Vorschädigung nach MI auch für trizyklische Antidepressiva (Roose u. Glassman 1994) und andere trizyklische Substanzen nachgewiesen.

Eine weitere Implikation der Depolarisationsverzögerung ist die Kontraindikation für trizyklische Psychopharmaka bei allen Störungen der Erregungs(über)leitung, d. h. bei Vorliegen von AV- oder Schenkelblockbildern im EKG.

QTc-Zeit und Störungen der Repolarisation

Mit Aufkommen, Verbreitung und ständigen Neuentwicklungen atypischer Antipsychotika, v. a. in den 1990-er Jahren, wurde auch deren Assoziation mit QTc-Verlängerungen im EKG (◘ Abb. 54.1a) und plötzlichem Herztod bekannt.

Als klinisches Korrelat hierfür zeigte sich die Induktion von **Torsades de pointes** (TdP), einer Sonderform maligner polymorpher ventrikulärer Arrhythmien. Die Assoziation von QTc-Zeit, TdP und plötzlichem Herztod ist am frühesten und besten belegt für das Phenothiazin **Thioridazin** und das Diphenylbutylpiperidinderivat **Pimozid.** QTc-Verlängerungen (> 440 ms, klinisch bedeutsam > 500 ms) sind jedoch in unterschiedlichem Ausmaß bei allen heute gängigen atypischen Antipsychotika, ebenso bei konventionellen Antipsychotika vom Phenothiazin- und Butyrophenontyp sowie vielen, v. a. trizyklischen Antidepressiva bekannt. Unlängst sind in einer klinischen Untersuchung unterschiedliche Ausmaße von QTc-Verlängerungen an verschiedenen atypischen Antipsychotika sowie Haloperidol und Thioridazin gezeigt worden (Reihenfolge von größter QTc-Verlängerung zu geringster: Thioridazin > Ziprasidon > Quetiapin > Risperidon > Olanzapin > Haloperidol; Witchel et al. 2003). Allerdings ist eine direkte Korrelation von **Ausmaß** der QTc-Verlängerung mit erhöhtem Risiko für TdP bzw. plötzlichem Herztod bisher nicht nachgewiesen.

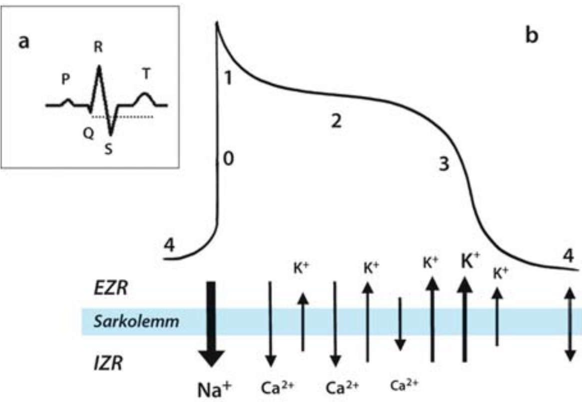


Abb. 54.1. a Oberflächen-EKG mit QT-Zeit (*gestrichelte Linie*), **b** Phasen des myokardialen Aktionspotenzials einer erregungsleitenden Zelle: *0* schnelle Depolarisation durch Natriumeinstrom (»schneller« Na^+-Kanal), koinzidiert mit der R-Zacke im EKG, *1* initiale Repolarisation (»schneller«-K^+-Kanal), *2* Plateauphase mit hohem Membranwiderstand, Gleichgewicht von Ca^{2+}-Einstrom (»langsamer« L-Typ-Ca^{2+}-Kanal) und K^+-Ausstrom (I_{Kr} durch »langsamen« K^+-Kanal), *3* beschleunigte Repolarisation durch Zunahme der K^+-Kanal-Leitfähigkeit (und dadurch I_{Kr}) und Abnahme des Ca^{2+}-Stroms, *4* Ruhemembranpotenzial. Blockade des langsamen K^+-Kanals (z. B. durch Psychopharmaka) führt zur Verlängerung der Phasen *2* und *3* und damit der QT-Zeit. *EZR* Extrazellulärraum, *IZR* Intrazellulärraum

Ferner scheinen QTc-Verlängerungen bei verschiedenen Psychopharmaka **zu unterschiedlichen Zeiten im Behandlungsverlauf** manifest zu werden: Bei Substanzen wie Haloperidol, Droperidol, Pimozid und Trazodon können entsprechende EKG-Veränderungen bereits unmittelbar (Minuten bis Stunden) nach Applikation auftreten, bei Thioridazin, Pimozid, Nortriptylin, Clomipramin oder Doxepin typischerweise nach Wochen, im Fall von Clozapin, Olanzapin und Carbamazepin zumeist erst im Langzeitverlauf (Monate bis Jahre).

Jüngste Forschungen zum **kongenitalen Long-QT-Syndrom** (LQTS) – das ebenfalls mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von TdP und plötzlichem Herztod einhergeht – haben zu einem tieferen Einblick auch in die Pathophysiologie der pharmakogen erworbenen QTc-Verlängerung geführt. Eine häufige Form des LQTS beruht auf einer Mutation des *human ether-a-go-go-related gene* (HERG, 7q35–q36), das für die α-Untereinheit eines **Kaliumkanals** kodiert, dem eine Schlüsselrolle in der **Repolarisationsphase** (v. a. Phasen 2 und 3, Abb. 54.1b) des ventrikulären Aktionspotenzials zukommt. Dieser Kaliumkanal vermittelt auswärtsgerichtete K^+-Ionenströme (I_{Kr}), die im Anschluss an die Depolarisation auftreten und schließlich das Ruhemembranpotenzial wiederherstellen. Eine Störung der Kinetik von ΣI_{Kr} führt zu einer Verlängerung der Aktionspotenzialdauer bzw. QTc-Zeit und damit zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber kreisenden Erregungen; die Folge kann ein Auftreten von Arrhythmien vom Typ der TdP sein. Experimentelle Befunde legen HERG/I_{Kr}-blockierende Eigenschaften konventioneller wie auch neuer atypischer Antipsychotika nahe (Crumb u. Cavero 1999). Solches ist auch für trizyklische Antidepressiva gezeigt worden (Duncan et al. 2007), wobei hier die Verhältnisse aufgrund von Interaktionen mit anderen, z. T. in Richtung der Depolarisation aktiven Ionenkanälen komplexer sind (Witchel et al. 2003).

Aus tierexperimentellen Daten ist bekannt, dass vagale Aktivität über **Acetylcholinfreisetzung** zu einer Verkürzung der Aktionspotenzialdauer und damit der QTc-Zeit führen kann, was letztlich einem protektiven Effekt entspricht. Dieser entfällt bei einem Übergewicht sympathischer Einflüsse, etwa in der Akutphase nach einem MI, unter anticholinerger Medikation oder bei Herzinsuffizienz, was wiederum eine erhöhte Vulnerabilität bedingt.

Eine zuverlässige Vorhersage des Risikos für das Auftreten von TdP im Vorfeld einer Therapie mit einer entsprechenden psychotropen Substanz ist zurzeit nicht möglich. Auf der Grundlage des zuvor Beschriebenen ergeben sich jedoch Risikocharakteristika, die in die Therapieentscheidung einfließen sollten (Tab. 54.1).

Koronare Herzerkrankung

Die Assoziation von Herz und (Ver-)Stimmung hat von jeher einen festen Platz in Volksmund und Literatur und wird sowohl allgemein als auch unter besonderer Berücksichtigung der koronaren Herzerkrankung (KHK) durch systematische Untersuchungen seit dem frühen 20. Jahrhundert eindrucksvoll belegt (Rudisch u. Nemeroff 2003). In einer groß angelegten Vergleichsstudie bereits in den 30-er Jahren des vorigen Jahrhunderts zeigte sich die

Tab. 54.1. Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien bei QTc-Verlängerung

Kategorie	Risikofaktor
Epidemiologisch	Alter, weibliches Geschlecht (längere QTc-Zeit)
Anamnestisch	Bradykardie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Leber-/Niereninsuffizienz, Slow-metabolizer-Status, Elektrolytverschiebungen mit Hypokaliämie und Hypomagnesiämie (cave: Essstörungen, Delir, schwere Agitation) (Familien-)Anamnese mit Arrhythmien/unklaren Synkopen, (Familien-)Anamnese mit Long-QT-Syndrom
Iatrogen	Anticholinerge Begleitmedikation, andere QTc-verlängernde Substanzen als Begleitmedikation, Komedikation mit Inhibitoren relevanter CYP450-Enzymsysteme (z. B. 3A3/4, 2D6) > additives Risiko

(nicht durch Suizid bedingte) Todesrate hospitalisierter depressiver Patienten im Vergleich zu einem Normalkollektiv 6-fach erhöht. 40% aller Todesfälle in der Patientenstichprobe waren auf eine Herzerkrankung zurückzuführen (Malzberg 1937).

Es ist gezeigt worden, dass in einem Beobachtungszeitraum bis sechs Monate nach akutem MI die Mortalität bei depressiven Patienten auf nicht weniger als das 3,5-Fache gegenüber einer psychiatrisch gesunden Kontrollgruppe ansteigen kann. *Major depression* (MD) als Kodiagnose scheint demnach ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität in der Phase nach stattgehabtem MI zu sein, in der Größenordnung vergleichbar mit einer bestehenden Herzinsuffizienz oder MI-Anamnese (Frasure-Smith et al. 1993).

Hieraus ergibt sich die unbedingte Notwendigkeit einer effizienten **antidepressiven Behandlung bei KHK-Patienten** mit klinisch gesicherter MD, v. a. in der Akutphase nach stattgehabtem MI. Wie im vorhergehenden Abschnitt dargelegt, ist die Anwendung von trizyklischen Antidepressiva bei Patienten mit KHK aus verschiedenen Gründen problematisch und in der unmittelbaren Post-MI-Phase strikt kontraindiziert. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) haben bei gleicher Wirksamkeit in dieser speziellen Indikation den Vorteil der besseren Verträglichkeit (z. B. **Paroxetin**, Nelson et al. 1999), da weder die linksventrikuläre Auswurffraktion noch die Repolarisation (QTc-Zeit, s. oben) beeinträchtigt zu werden scheinen und eine Zunahme ventrikulärer Arrhythmien bisher nicht beobachtet wurde. Die vor einigen Jahren publizierte SADHART-Studie konnte diese Befunde sogar für Patienten nach MI bzw. instabilem Koronarsyndrom mit Sertralin bestätigen, bei allerdings nur mäßig ausgeprägtem antidepressivem Effekt (Glassman et al. 2002). Im Rahmen dieser Studie wurde auch die Kosteneffektivität dieser Behandlung nachgewiesen (O'Connor et al. 2005). Nach aktuellen Ergebnissen erscheint jedoch der positive Langzeiteffekt auf depressive Symptomatik und kardiale Prognose einer antidepressiven Behandlung zumindest mit Mirtazapin fraglich (MIND-IT-Studie: van Melle et al. 2007).

Chronische Herzinsuffizienz

Die hinreichende therapeutische Einstellung einer bekannten Herzinsuffizienz ist Voraussetzung für eine Therapie mit Psychopharmaka. Hier sollte eine enge Zusammenarbeit mit dem behandelnden Kardiologen erfolgen. Der (ggf. auch Langzeit-)EKG-Befund muss zur Beurteilung eventuell vorhandener Blockbilder, relevanter Pausen oder höhergradiger ventrikulärer Arrhythmien herangezogen werden. Zu beachten sind Interaktionen mit internistischen Pharmaka auf pharmakokinetischer und -dynamischer Ebene (▶ Kap. 59).

Im Falle der chronischen Herzinsuffizienz ist meistens die sympathovagale Balance bei mehr oder weniger ausgeprägter sympathoadrenerger Überaktivität gestört, was zum einen hinsichtlich einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Rhythmusstörungen nachteilig ist. Vor diesem Hintergrund ist Vorsicht bei der Anwendung anticholinerger sowie theoretisch proarrhythmisch wirksamer Psychopharmaka geboten (s. oben). Andererseits ist die sympathische Aktivierung kompensatorischer Natur und sollte so wenig wie möglich durch zusätzlich blutdruckwirksame bzw. orthostatisch wirkende Psychopharmaka antagonisiert werden.

Trizyklische Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine oder Carbamazepin sollten **nicht** angewendet werden. Trotz der insgesamt seltenen Inzidenz muss nach dem gegenwärtigen Stand der Literatur von einer erhöhten Vulnerabilität für TdP-Arrhythmien und plötzlichen Herztod bei Anwendung von Psychopharmaka mit potenzieller QTc-Verlängerung ausgegangen werden. Hier sind strenge Indikationsstellung und engmaschige EKG-Kontrollen zu fordern.

Bei der Behandlung der MD haben **SSRI** Vorrang vor allen anderen, auch neueren Antidepressiva, da sie weitgehend blutdruck- und frequenzneutral wirken, in der Behandlung des vorgeschädigten Herzens am besten evaluiert sind und keinen negativen Einfluss auf die globale Herzfunktion zu haben scheinen.

54.3 Psychopharmaka bei Lebererkrankungen

54.3.1 Allgemeine Gesichtspunkte

Die erhöhte Prävalenz von Lebererkrankungen bei psychiatrischen Patienten ergibt sich z. B. aus dem Vorhandensein von Risikofaktoren wie Alkohol- und sonstigem Substanzmissbrauch bzw. -abhängigkeit sowie eventuellen psychopharmakologischen Kombinationstherapien mit erhöhter Belastung hepatischer Entgiftungsmechanismen (s. unten) und gesteigertem Interaktionsrisiko. Andererseits gehen chronische Lebererkrankungen (Yates u. Gleason 1998) bzw. deren medikamentöse Therapie (z. B. Interferon-α: Horikawa et al. 2003) häufig mit psychiatrischen Störungen wie depressiven Syndromen in z. T. schwerer Ausprägung einher.

Bisher gibt es kaum systematische Studien bzw. Übersichten zur Anwendung von Psychopharmaka bei Lebererkrankungen. Berichte in der Literatur haben eher sporadischen Charakter und daher den Nachteil, dass eindeutige kausale Zuordnungen häufig nicht getroffen werden können. Generell gilt, dass bei Leberinsuffizienz schweregradabhängig bei extensiv hepatisch metabolisierten Psychopharmaka Vorsicht geboten ist (Alternativbehandlung erwägen oder engmaschiges Monitoring und ggf. Dosisanpassung); allgemein sollte eine **Monotherapie** bevorzugt werden, um die Risiken übersichtlich zu

halten und unproblematisches Monitoring zu erlauben. Hinsichtlich Hepatotoxizität einzelner Pharmaka gilt es, in der frühen Therapiephase auftretende Störungen wie häufige Leberenzymanstiege von schwer wiegenden Nebenwirkungen zu unterscheiden (s. unten).

Pharmakokinetische Aspekte der Leberinsuffizienz

Wie alle Arzneimittel unterliegen auch Psychopharmaka einer mehr oder weniger ausgeprägten hepatischen Verstoffwechselung bzw. biliären Exkretion.

Entsprechend dem Ausmaß der Leberinsuffizienz (Tab. 54.2) resultiert für überwiegend hepatisch eliminierte Psychopharmaka meist eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit mit nachfolgender Plasmaspiegelerhöhung und Gefahr der Akkumulation. Als Konsequenz ergibt sich aus diesen pharmakokinetischen Aspekten je nach Substanz die Notwendigkeit der Dosisanpassung z. B. durch Reduktion der Initial- und/oder Zieldosis sowie der langsamen Aufdosierung. Eine grobe Regel ist die **Dosisreduktion um mindestens 50% bei klinisch manifester Hepatopathie.** Es sollten engmaschige Kontrollen v. a. folgender Leberenzyme erfolgen: der Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT) als Marker hepatozellulärer Schädigung, der Cholestaseparameter Aminopeptidase (AP) und γ-Glutamyltransferase (GGT) sowie ggf. Bilirubin. Soweit möglich und sinnvoll, sollten weiterhin regelmäßig Plasmaspiegelkontrollen des Psychopharmakons durchgeführt (Drug Monitoring) sowie zur Verlaufskontrolle der Leberinsuffizienz Lebersyntheseparameter (Tab. 54.2) bestimmt werden.

Tab. 54.2. Child-Pugh-Kriterien zur Schweregradeinteilung der Leberinsuffizienz

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin (g/dl)	> 3,5	2,8–3,5	> 3,5
Serumbilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0
INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
Aszites	Kein Aszites	Gering bis mäßig	Ausgeprägt
Enzephalopathie[a]	0	I und II	III und IV
Punktsumme		Child A = 5–6 Child B = 7–9 Child C = 10–15	

[a] Stadieneinteilung
0 minimale kognitive Veränderungen, *I* mäßiggradige kognitive Veränderungen bis zu Verwirrtheit, Aufmerksamkeits-/Koordinationsstörungen, gestörtem Schlaf-Wach-Verhalten, *II* schwere kognitive Beeinträchtigungen, Desorientiertheit, Apathie, intermittierende Agitation, *III* schwerste kognitive Störungen, quantitative Bewusstseinsstörung mit Somnolenz bis Sopor, *IV* Koma,
INR International Normalized Ratio

Im Rahmen von Lebererkrankungen kann es zur Veränderung einer Reihe von pharmakokinetischen Parametern kommen, die z. T. von der Grunderkrankung bzw. dem Stadium der Leberschädigung abhängen. Diverse **Parameter mit Auswirkungen auf den Plasmaspiegel** bei Psychopharmakatherapie sind zu nennen (Übersicht).

Parameter mit Auswirkungen auf den Plasmaspiegel (nach Kapfhammer 1998)

- **Absorption:** Portale Hypertension als Folge einer Leberzirrhose führt zur Verzögerung der Absorption und damit der Bereitstellung der Substanz.
- **Phase-I-Metabolismus:** Diese oxidativ-enzymatische Phase des Arzneistoffwechsels wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-System vermittelt und findet v. a. im endoplasmatischen Retikulum von **perizentral** (also in Nachbarschaft der Zentralvene) gelegenen Hepatozyten statt. Sie führt zur Entstehung aktiver und inaktiver Metabolite mit höherer Wasserlöslichkeit, häufig in mehreren Schritten. Die oxidativen Phase-I-Reaktionen sind v. a. beeinträchtigt bei akuten Hepatitiden (z. B. viral, ethyltoxisch), da in diesem Fall die Perizentralregion bevorzugt betroffen ist.
- **Phase-II-Metabolismus:** Diese Phase beinhaltet die zur Inaktivierung führenden Konjugations- bzw. Kopplungsreaktionen (z. B. Glucuronidierung, Acetylierung, Sulfatierung, Methylierung), die Substanz bzw. ihre Metabolite werden höhergradig polarisiert und hydrophilisiert, um renal oder biliär eliminiert werden zu können. Phase-II-Enzyme sind hoch konzentriert v. a. in **periportal** gelegenen Hepatozyten lokalisiert, sodass diese Phase hauptsächlich bei chronischer Leberschädigung mit beginnendem oder manifestem zirrhotischem Umbau gestört ist.
- **Verteilungsvolumen:** Ödembildung und Aszites bewirkt eine Vergrößerung des Verteilungsvolumens.
- **Plasmaproteinbindung:** Bei reduzierter Lebersyntheseleistung kommt es als Folge des erniedrigten Albuminspiegels zu einem Anstieg des freien (ungebundenen) Pharmakonanteils mit erhöhter Intoxikationsgefahr. Erniedrigte Zieldosen sind daher anzustreben.
- **Bioverfügbarkeit:** Die reduzierte Stoffwechselleistung führt zu verzögerter First-Pass-Elimination mit resultierender erhöhter Bioverfügbarkeit, weshalb bei entsprechenden Substanzen auch eine Reduktion der Initialdosis notwendig sein kann.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass bei Gabe eines entsprechenden hepatisch metabolisierten Psychopharmakons bei Leberinsuffizienz nicht nur dessen eigene eingeschränkte Pharmakokinetik zu berücksichtigen ist, sondern auch die potenziell anderer (z. B. internistischer) Medikamente, da unterschiedliche Substanzen um metabolisierende Enzymsysteme, Plasmaproteinbindung etc. konkurrieren. Die Berücksichtigung potenzieller **Arzneimittelinteraktionen** (▶ Kap 59) ist daher gerade bei bestehender Leberschädigung besonders relevant.

Hepatotoxizität

Eine schwer wiegende, potenziell lebensbedrohliche Komplikation einer Psychopharmakatherapie ist die akute arzneimittelinduzierte Schädigung mit **fulminantem Leberversagen** (Carvajal et al. 2002). Es handelt sich um eine Hypersensitivitätsreaktion, die durch massive Leberzellnekrose gekennzeichnet ist. Die Symptomatik tritt ca. 1–6 Wochen nach Therapiebeginn (in Ausnahmefällen auch noch später) bei zuvor lebergesunden Patienten auf. Die Erkrankung ist selten (z. B. unter Valproat mit einer Inzidenz von 1:10.000), verläuft jedoch foudroyant. Zeichen einer Leberschädigung (Ödeme, Ikterus, Blutungsneigung, Bewusstseinsstörungen) gehen zumeist Laborveränderungen (Transaminasen- und Bilirubinanstieg etc.) sowie unspezifische Symptome (allgemeines Krankheitsgefühl, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Beschwerden und Unruhe/Verwirrtheit) voraus. Bei Verdacht sind potenziell auslösende Medikamente unverzüglich abzusetzen, intensive medizinische Überwachung ist indiziert. Das Krankheitsbild ist bei früher Erkennung und Behandlung reversibel. Prädiktoren für eine akute Hepatotoxizität bei Psychopharmakotherapie sind nicht bekannt, jedoch sind Risikofaktoren benannt worden wie Alter, Alkoholproblematik, bestehende oder anamnestische Lebererkrankungen, Adipositas und hohe Dosis bzw. Plasmakonzentration der Substanz (Dumortier et al. 2002).

Eine häufige Beobachtung unter Psychopharmakatherapie sind **transiente, asymptomatische Leberenzymanstiege** (v. a. bei Antidepressiva, Antipsychotika). Die Laborveränderungen treten wenige Wochen nach Therapiebeginn auf und sind zumeist blande und reversibel. Die Ursache dieser eher benignen Laborveränderungen ist bisher nicht geklärt. Klinische und laborchemische Verlaufskontrollen sind zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung vom beginnenden fulminanten Leberversagen indiziert. Generell gilt, dass bei anhaltenden Enzymanstiegen auf das über 3-Fache der Norm oder/und Auftreten von Symptomen (z. B. Ikterus) die Medikation abgesetzt werden sollte.

54.4 Psychopharmaka bei Nierenerkrankungen

54.1.1 Allgemeine Gesichtspunkte

Chronische Nierenerkrankungen, insbesondere höhere Schweregrade, können zu schweren Beeinträchtigungen auf vielen psychosozialen Ebenen führen. Dementsprechend häufig sind v. a. depressive Syndrome bei solchen Patienten. **Depressive Komorbidität** steigert signifikant die Mortalität von Dialysepatienten (Kimmel et al. 2000). Weitere häufige psychiatrische Begleiterkrankungen bei chronischer Niereninsuffizienz, sind (v. a. vaskuläre) **Demenzen** sowie akute organische **Psychosen oder Verwirrtheitszustände**, z. B. als Folge von Elektrolytverschiebungen. Hieraus ergeben sich bei vielen chronisch Nierenkranken vielfältige Indikationen für eine psychiatrische Mitbehandlung auf psychotherapeutischer und pharmakologischer Ebene (◘ Übersicht zu entsprechenden Grundregeln).

Grundregeln der psychopharmakologischen Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz

- Das Ausmaß der unveränderten renalen Elimination eines Psychopharmakons bzw. seiner v. a. aktiven und konjugierten Metabolite korreliert direkt mit dem Risikograd seiner Anwendung und bestimmt die Notwendigkeit von Dosisanpassungen und labordiagnostischen Verlaufskontrollen (von Moltke 1998).
- Je nach Schweregrad der Niereninsuffizienz sind bei überwiegend renal eliminierten Substanzen Dosisreduktionen – initial wie auch in der Erhaltungstherapie – notwendig, z. B. um ein Drittel oder die Hälfte der Dosis für Nierengesunde. Plasmaspiegelbestimmungen sind hilfreich.
- Bei höhergradigen Nierenfunktionsstörungen kommt es infolge Urämie zur Erniedrigung des Serum-pH-Werts mit Reduktion der Plasmaproteinbindungskapazität und nachfolgend erhöhter Konzentration der freien Wirksubstanz, sodass auch bei Pharmaka mit vorwiegend hepatischer Elimination ggf. eine Dosisreduktion erfolgen muss.
- Beim **nephrotischen Syndrom** kann es infolge der Hypoproteinämie bei renalem Eiweißverlust zu einem Anstieg der freien Substanz im Serum kommen; daher kann auch in diesem Fall eine Dosisanpassung notwendig werden.
- Regelmäßiges labordiagnostisches Verlaufsmonitoring (v. a. Nierenretentionswerte, Serumelektrolyte, wenn möglich: Plasmaspiegelbestimmung des Psychopharmakons) sind erforderlich, möglichst in Kooperation mit dem Fachinternisten.

Tab. 54.3. Schweregradeinteilung der Niereninsuffizienz

Schweregrad	GFR (ml/min)[a]	Serumkreatinin (mg/dl)[a]
Leicht	89–60	Normal bis 1,49
Mittel	59–30	1,5–8
Schwer	< 30	> 8

GFR glomeruläre Filtrationsrate, [a] Erläuterung s. Text

Zur Risikostratifizierung der Pharmakotherapie bei Niereninsuffizienz hat sich eine Einteilung in drei **Schweregrade** bewährt (Tab. 54.3).

Das **Serumkreatinin** gibt als Screening einen guten Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung und erlaubt eine erste Abschätzung des Schweregrades. Der Wert hängt jedoch auch von extrarenalen Faktoren wie Muskelmasse, körperlicher Belastung, nutritiven Faktoren und Lebersyntheseleistung ab. Weiterhin ist zu beachten, dass erst eine Einschränkung der glomerulären Filtration ab etwa 50% zu einem Anstieg des Serumkreatinins führt, sodass beginnende oder leichtgradige Formen der Niereninsuffizienz nur anhand des Serumkreatinins nicht diagnostiziert werden können. Die Bestimmung des Grades der renalen Funktionseinschränkung über die Kreatinin-Clearance im Rahmen des Therapiemonitoring in der Psychopharmakotherapie ist geeigneter (Bedard et al. 2003), jedoch auch aufwändiger. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kann über die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin oder bei eingeschränkter Patienten-Compliance nuklearmedizinisch mittels DTPA-Radioisotopenmethode bestimmt werden (DTPA: Diethylentriaminpentaessigsäure). Letztere erlaubt auch eine seitengetrennte Bestimmung der GFR.

Psychopharmaka und Dialyse

54

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die regelmäßiger Dialyse bedürfen, ist eine **erhöhte Inzidenz von psychiatrischen Erkrankungen** gefunden worden, v. a. von organischen psychischen und affektiven Störungen. Die Wahrscheinlichkeit der psychiatrischen Hospitalisation in dieser Population ist etwa 1,5- bis 3-fach erhöht im Vergleich zu anderen chronischen internistischen Erkrankungen wie KHK, zerebrovaskulärer Erkrankung, Diabetes mellitus oder gastroduodenaler Ulkuskrankheit; innerhalb eines Beobachtungsjahres wurden 9% aller in den USA registrierten Dialysepatienten psychiatrisch hospitalisiert (Kimmel et al. 1998). Die häufigste Ursache hierfür sind bei Patienten über 65 Jahre akute organische Störungen (z. B. Delir), bei jüngeren Patienten depressive Erkrankungen (Fukunushi et al. 2002). Die Behandlung solcher psychiatrischen Komplikationen bessert Mortalität, Prognose und Compliance (Finkelstein et al. 2002). Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz meist auch andere schwere internistische Erkrankungen bestehen.

Ein häufiges, auch psychopharmakologisch relevantes Problem ist die **dialyseinduzierte Hypotension** (DIH), die v. a. während der Hämodialyse auftritt und deren Ursache wohl eine autonome Dysregulation ist. SSRI sind im Allgemeinen bei Dialysepatienten gut verträglich und wirksam. Sertralin scheint darüber hinaus auch einen therapeutischen Effekt auf die hämodynamische Situation bei DIH zu haben (Yalcin et al. 2003).

Allgemeine Regeln für die Anwendung von Psychopharmaka bei Dialysepatienten

- Bei normaler oder zusätzlich leicht eingeschränkter Leberfunktion sind Substanzen mit hoher Plasmaproteinbindung (z. B. SSRI) zu bevorzugen, da diese kaum durch die Dialyse eliminiert werden und daher nicht im Anschluss an die Dialyse substituiert werden müssen.
- Bei allen sonstigen Psychopharmaka ist darauf zu achten, dass die Applikation in einem sinnvollen (nicht zu kurzen) Intervall zur Dialysebehandlung erfolgt und die Dosis individuell angepasst wird.
- Anticholinerge bzw. α_1-antagonistische Substanzen mit orthostatischen Nebenwirkungen sollten wegen der häufig auftretenden DIH nach Möglichkeit nicht verabreicht werden; wenn eine Applikation unumgänglich ist, sind engmaschige Kreislaufkontrollen erforderlich.
- Bei Behandlungsbeginn sollten zur Orientierung wiederholt Plasmaspiegelbestimmungen erfolgen, später in monatlichen Abständen zur Verlaufskontrolle.

Literatur

Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J (2002) Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. Psychiatry Res 113: 139–149

Bedard M, Klein R, Papaioannou A, Motyka S, Hutchinson L, Clarke JA (2003) Renal impairment and medication use among psychogeriatric inpatients. Can J Clin Pharmacol 10: 78–82

Carvajal GP, Garcia D, Sanchez SA, Velasco MA, Rueda D, Lucena MI (2002) Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. J Clin Psychiatry 63: 135–137

Covinsky KE, Kahana E, Chin MH, Palmer RM, Fortinsky RH, Landefeld CS (1999) Depressive symptoms and 3-year mortality in older hospitalized medical patients. Ann Intern Med 130: 563–569

Crumb W, Cavero I (1999) QT interval prolongation by non-cardiovascular drugs: issues and solutions for novel drug development. Pharm Sci Technol Today 2: 270–280

DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW (2000) Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 160: 2101–2107
Dumortier G, Cabaret W, Stamatiadis L et al (2002) Tolérance hépatique des antipsychotiques atypiques. Encéphale 28: 542–551
Duncan RS, McPate MJ, Ridley JM et al (2007) Inhibition of the HERG potassium channel by the tricyclic antidepressant doxepin. Biochem Pharmacol 74(3): 425–437
Finkelstein FO, Watnick S, Finkelstein SH, Wuerth D (2002) The treatment of depression in patients maintained on dialysis. J Psychosom Res 53: 957–960
Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y (2002) Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. Nephron 91: 344–347
Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M (1993) Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. J Am Med Assoc 270: 1819–1825
Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al (2002) Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. J Am Med Assoc 288: 701–709
Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M (2003) Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. Gen Hosp Psychiatry 25: 34–38
Kapfhammer HP (1998) Internistische Aspekte der Behandlung mit Antidepressiva. In: Hewer W, Lederbogen F (Hrsg) Internistische Probleme bei psychiatrischen Erkrankungen. Enke, Stuttgart
Kimmel PL, Thamer M, Richard CM, Ray NF (1998) Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. Am J Med 105: 214–221
Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH (2000) Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients, Kidney Int 57: 2093–2098
Malzberg B (1937) Mortality among patients with involution melancholia. Am J Psychiatry 93: 1231–1238
Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG et al (1999) Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. Am J Psychiatry 156: 1024–1028
O'Connor CM, Glassman AH, Harrison DJ (2005) Pharmacoeconomic analysis of sertraline treatment of depression in patients with unstable angina or a recent myocardial infarction. J Clin Psychiatry 66: 346–352
Rechlin T, Claus D, Weis M (1994) Heart rate analysis in 24 patients treated with 150 mg amitriptyline per day. Psychopharmacology 116: 110–114
Roose SP, Glassman AH (1994) Antidepressant choice in the patient with cardiac disease: lessons from the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) studies. J Clin Psychiatry 55(Suppl A): 83–87
Rudisch B, Nemeroff CB (2003) Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol Psychiatry 54: 227–240
van Melle JP, de Jonge P, Honig A et al (2007) Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. Br J Psychiatry 190: 460–466
Von Moltke L (1998) Kinetics and dynamics of psychotropic drugs in the elderly. In: Salzman C (ed) Clinical geriatric psychopharmacology. Williams & Wilkins, Baltimore, MD
Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ (2003) Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. J Clin Psychopharmacol 23: 58–77
Yalcin AU, Kudaiberdieva G, Sahin G et al (2003) Effect of sertraline hydrochloride on cardiac autonomic dysfunction in patients with hemodialysis-induced hypotension. Nephron Physiol 93: 21–28
Yates WR, Gleason O (1998) Hepatitis C and depression. Depress Anxiety 7: 188–193

55 Psychopharmaka im Alter

Marion M. Lautenschlager, Nicola T. Lautenschlager und Hans Förstl

Der Anteil der über 65-Jährigen in der Bevölkerung steigt stetig und somit auch die Anzahl an verordneten rezeptpflichtigen und frei verkäuflichen psychotropen Medikamenten für Patienten dieser Altersgruppe. Die Behandlung psychiatrischer Symptome im Alter, im Vergleich zum jüngeren Erwachsenenalter, stellt auf verschiedenen Ebenen eine Herausforderung dar. Zum einen verändern sich pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter der Verstoffwechslung von Medikamenten im Alter, zum anderen liegen oft Multimorbidität oder chronische Schmerzsyndrome vor. Demzufolge sollten neben psychiatrischen Grunderkrankungen auch somatische, medikamenteninduzierte oder ernährungsbedingte Syndrome als symptomverursachend oder -verstärkend in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich können durch den Alterungsprozess auch im Symptomverlauf von langjährig bestehenden bekannten Erkrankungen und langjährig eingenommenen Medikamenten neue Symptome auftreten. Dem liegen sowohl Veränderungen in der Verstoffwechselung der Medikamente als auch Veränderungen in der Funktionsfähigkeit der Zielorgane zugrunde.

Verschiedenste Faktoren im Arzt-Patienten-Kontakt, wie verringerter Antrieb des Patienten, Furcht vor Kosten, Autonomiebestreben des Patienten, Misstrauen gegenüber Schulmedizin und Medikamenteneinnahme, Missverstehen der ärztlichen Anweisungen, Kommunikationsstörungen, sensorische Beeinträchtigungen, können dazu führen, dass ein Medikament ohne Rücksprache mit dem Arzt abgesetzt, niedriger oder höher dosiert wird.

Auch leichte kognitive Beeinträchtigungen, die während eines Arztbesuchs im Kontakt unbemerkt bleiben können, sind oft mit einer vermeintlich reduzierten Compliance verbunden, da die Medikamenteneinnahme vergessen wird oder bei vermeintlichem Vergessen zu häufig stattfindet.

55.1 Allgemeine Prinzipien

55

Box

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind im Alter verändert und bedürfen auch beim organisch gesunden älteren Patienten einer Dosisanpassung bei der Therapie mit Psychopharmaka. Faktoren wie verminderte Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, Medikamenteninteraktionen oder verminderte Compliance sollten bei der Auswahl des Medikaments und des Einnahmemodus berücksichtigt werden.

55.1.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die **Resorption** von Pharmaka erfährt in der Regel wenig Veränderung durch den Alterungsprozess.

Die **Verteilung eines Pharmakons** im Körper hingegen verändert sich mit dem im Alter wachsenden Anteil des Fettgewebes am Körpervolumen. So können fettlösliche Medikamente wie trizyklische Antidepressiva oder Benzodiazepine mit langen Halbwertszeiten im Alter ein höheres Verteilungsvolumen aufweisen. Umgekehrt zeigen wasserlösliche Substanzen (wie etwa Cimetidin, Digoxin oder Ethanol) ein geringeres Verteilungsvolumen.

Die **Bioverfügbarkeit** hingegen bleibt beim gesunden alten Menschen weitgehend unverändert. Liegen jedoch chronische Erkrankungen vor, kann dies durch eine Verringerung des Serumalbumins mit einer deutlich veränderten Bioverfügbarkeit einhergehen. Pharmaka mit einer Säuregruppe, die normalerweise zu einem großen Prozentsatz an Albumin binden (etwa Salizylate oder Valproat), liegen dann in einer höheren Menge frei vor und sollten also in einer reduzierten Dosis gegeben werden.

Auch der hepatische Metabolismus und damit die **Eliminationszeit** von Pharmaka ändern sich im Alter. Biotransformationsreaktionen wie Oxidation, Reduktion und Hydrolyse können im Alter reduziert sein, wohingegen Vorgänge wie Glucuronidierung, Acetylierung und Sulfatierung nur wenig beeinträchtigt sind. Für schnell verstoffwechselte Substanzen (z. B. trizyklische Antidepressiva, Benzodiazepine) ist besonders der Blutfluss in der Leber relevant. Dieser ist im Alter reduziert, und damit verlangsamt sich die Elimination dieser Substanzen mit daraus folgender Akkumulation im Körper. Auch die Nierenleistung verringert sich im Alter. Alle Funktionen der Niere (renaler Blutfluss, glomeruläre Filtrationsrate, tubuläre Funktion) verlieren an Effektivität, wodurch die Ausscheidung von Substanzen reduziert wird. Bei Pharmaka wie Lithium, Digoxin, Amantadin, Cimetidin, aber auch bei Metaboliten von primär in der Leber verstoffwechselten Medikamenten wie trizyklische Antidepressiva und Barbiturate sollte deshalb im Alter vorsichtig dosiert werden.

Neben der Pharmakokinetik ist auch die Pharmakodynamik, also die **Wirkungseffektivität** des Pharmakons am Zielorgan, vom Alter abhängig. Dabei finden sich Beispiele für erhöhte (etwa sedierende Wirkung von Benzodiazepinen) als auch reduzierte Empfindlichkeit (etwa PR-Verlängerung durch Verapamil).

55.1.2 Behandlungsempfehlungen

Es empfiehlt sich eine **langsame Aufdosierung** von Pharmaka im Alter, beginnend mit deutlich niedrigeren Dosen als im jüngeren Erwachsenenalter. Auch die Dosiserhöhungen sollten langsamer und in kleineren Schritten erfolgen. Wenn die Einnahme durch kognitive Defizite erschwert ist, sollten **einfache Einnahmeschemata** Verwendung finden (Medikamente mit ausreichend langen Halbwertszeiten, um eine tägliche Einmalgabe zu ermöglichen, sind vorzuziehen). Andererseits sollte bei schlech-

terer Leber- oder Nierenleistung auf Sedativa mit langen Halbwertszeiten verzichtet werden, da durch die Akkumulation eine Sedierung mit Gangunsicherheit zu Stürzen führen kann.

Aufgrund häufiger Medikamenteninteraktionen sollte die **Anzahl** der eingenommenen Pharmaka so **gering** wie möglich gehalten werden. Durch Cytochrom-P450-Aktivierung oder -Hemmung können Pharmaka in der Konzentration reduziert oder erhöht werden. Sollte eine **Kombination** von Medikamenten nötig sein, kann es sinnvoll sein, Pharmaka verschiedener Wirkmechanismen und Nebenwirkungsspektren zu kombinieren mit dem Ziel, die Inzidenz von Nebenwirkungen insgesamt zu reduzieren. Ein Beispiel sind die in Studien gezeigten Kombinationen der atypischen Antipsychotika Clozapin (mit Risiko von anticholinergen und sedierenden Nebenwirkungen) und Risperidon oder Amisulprid (mit Risiko von extrapyramidalen oder prolaktinerhöhenden Nebenwirkungen) (Henderson u. Goff 1996). Besonders wenn die zuverlässige Einnahme der Pharmaka durch ein stabiles soziales Umfeld gewährleistet wird, kann die Kombination mehrerer Pharmaka in niedriger Dosierung mit unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum und dadurch geringeren Gesamtnebenwirkungen nur eines Pharmakons in höherer Dosierung vorgezogen werden. Bei längerem Therapieverlauf kann es sinnvoll sein, Medikamentenspiegel regelmäßig zu überprüfen.

Bei häufig vorliegender **Multimorbidität** limitieren verschiedene Grunderkrankungen die Auswahlmöglichkeiten von Medikamenten. Etwa sollten bei kardialer Vorschädigung keine Pharmaka gegeben werden, die Erregungsleitungsstörungen bewirken können. Bei Leber- und Nierenerkrankungen besteht die Gefahr der Akkumulation, wenn Medikamenteneliminationszeiten verlängert sind bzw. die Ausscheidung reduziert ist. Bei Morbus Parkinson oder Multisystematrophien sollten möglichst keine D_2-Antagonisten verabreicht werden. Einen Überblick über häufige Restriktionen des Einsatzes von psychotropen Pharmaka aufgrund von Multimorbidität im Alter gibt ◘ Tab. 55.1.

◘ **Tab. 55.1.** Psychotrope Medikamente bei Multimorbidität

Symptomkomplex	Ungünstiges Wirkprofil im Alter (bei gegebenen Indikationen)	Günstiges Wirkprofil im Alter (bei gegebenen Indikationen)
Kardiale Erkrankungen	Erregungsleitungsstörungen bei Depressionen: Trizyklische Antidepressiva, viele SSRI Psychosen: Thioridazin, Sertindol, Ziprasidon, Pimozid, Chlorpromazin	Depressionen: Mirtazapin (ggf. Citalopram oder Escitalopram) Psychosen: in niedriger Dosierung: Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid, Haloperidol
Hepatische Insuffizienz	Toxische Akkumulation von lang wirksamen Benzodiazepinen Depressionen: Trizyklische Antidepressiva, SSRI, MAO-Inhibitoren, Nefazodon Psychosen: Clozapin, Quetiapin, Melperon	Weniger hepatische Elimination: Lorazepam, Oxazepam Depressionen: Amisulprid niedrige Dosis (Spiegelkontrolle bei Mirtazapin, Venlafaxin, Reboxetin) Psychosen: Haloperidol, Amisulprid, Dipiperon (Spiegelkontrolle bei Risperidon)
Renale Insuffizienz	Toxische Akkumulation von lang wirksamen Benzodiazepinen Depressionen: Mirtazapin, Venlafaxin, Reboxetin Psychosen: Amisulprid, Clozapin Bipolare Störungen: Lithium	Weniger renale Elimination: Lorazepam, Oxazepam, Zolpidem, Zopiclon Depressionen: Trizyklische Antidepressiva, Sertralin, Citalopram, Moclobemid Psychosen: Haloperidol, Olanzapin (Spiegelkontrolle bei Risperidon) Bipolare Störungen: Olanzapin
Kognitive Defizite	Anticholinerge Wirkungen: Depressionen: Trizyklische Antidepressiva, Reboxetin Psychosen: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Zotepin, Thioridazin, Promazin, Levomepromazin, Chlorprotixen, Prothipendyl, Promethazin, Perazin, Chlorpromazin, Zuclopenthixol	Ohne anticholinerge Wirkungen: Depressionen: Mirtazapin, Moclobemid, einige SSRI Psychosen: Risperidon, Ziprasidon, Amisulprid, Pipamperon, Melperon, Aripiprazol, Haloperidol, Benperidol

Tab. 55.1. Psychotrope Medikamente bei Multimorbidität (Fortsetzung)

Symptom-komplex	Ungünstiges Wirkprofil im Alter (bei gegebenen Indikationen)	Günstiges Wirkprofil im Alter (bei gegebenen Indikationen)
Diabetes, Adipositas	Psychosen: Olanzapin, Clozapin Bipolare Störungen: Valproat	Psychosen: Ziprasidon, Aripiprazol, Amisulprid Bipolare Störungen: Carbamazepin
Pulmonale Erkrankungen	Delir: Clomethiazol	Delir: Haloperidol + Diazepam

SSRI selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, *MAO* Monoaminoxidase

55.2 Altersbedingte Einschränkungen des Medikamenteneinsatzes

55.2.1 Orthostatische Dysregulation

Box

Aufgrund von verringerten Barorezeptorreflexen, neurodegenerativen Veränderungen wie auch Gehbehinderungen bei degenerativen Erkrankungen des muskuloskelettären Bewegungsapparats besteht eine erhöhte Sturzanfälligkeit im Alter. Medikamente, die mit Sedierung, orthostatischer Dysregulation oder kardialen Synkopen als Nebenwirkungen einhergehen können, sollten daher mit Vorsicht eingesetzt werden.

Bei noch gut kompensierten Einschränkungen der Gehfähigkeit aufgrund von degenerativen Erkrankungen wie Osteoporose, Arthrose oder arterieller peripherer Verschlusskrankheit können Pharmaka mit sedierenden Eigenschaften, die über α-Rezeptoren eine orthostatische Dysregulation bewirken oder Synkopen induzieren können, zu einer ernsthaften **Sturzgefahr** führen. Die Risiken von Frakturen und anderen Sturzverletzungen im Alter sind erhöht, nicht zuletzt aufgrund reduzierter Stellreflexe und verringerter Knochenstabilität.

In der Gruppe der **Antidepressiva** sind hier insbesondere die trizyklischen Antidepressiva mit orthostatischer Dysregulation sowie Verlangsamung der Reaktionsfähigkeit als Nebenwirkungsspektrum zu erwähnen. In der Gruppe der **Antipsychotika** können durch niedrigere Dosierung und langsames Aufdosieren i. d. R. relevante orthostatische Nebenwirkungen vermieden werden. Unter den atypischen Antipsychotika zeigen Risperidon und Sertindol orthostatische, aber weniger sedierende Nebenwirkungen. Clozapin und Olanzapin zeigen sowohl sedierende als auch orthostatische Nebenwirkungen. Olanzapin weist ein mehr sedierendes, aber weniger orthostatisch dysregulierendes Wirkungsspektrum auf. Amisulprid, Ziprasidon oder Aripiprazol schließlich zeigen selten orthostatische oder stark sedierende Nebenwirkungen.

Tranquillanzien sollten so niedrig wie möglich dosiert werden, Akkumulation (aufgrund von langen Halbwertszeiten) ist zu vermeiden, und es sollte mit strenger Indikationsstellung verordnet werden. Niedrigpotente Antipsychotika können hier als nützliche Alternative in Frage kommen; sie sind jedoch auch häufig mit orthostatischer Dysregulation oder anticholinergen Nebenwirkungen und damit einhergehender Reaktionsverlangsamung verbunden.

55.2.2 Verlängerung des QTc-Intervalls

Box

Zahlreiche psychotrope Pharmaka können eine QTc-Zeit-Verlängerung induzieren und unter Umständen zu potenziell letalen Erregungsleitungsstörungen führen.

Insbesondere bei kardial vorgeschädigten Patienten sollten im Alter regelmäßige Plasmaspiegel- und EKG-Kontrollen erfolgen, um eine etwaige QTc-Zeit-Verlängerung frühestmöglich zu diagnostizieren.

In der Gruppe der **Antidepressiva** betrifft dies einige SSRI und insbesondere die trizyklischen Antidepressiva, die in höherer Dosierung kardiotoxisch werden können. Für die Gruppe der **Antipsychotika** gibt es neuere Vergleichsstudien zu QTc-Intervall-Verlängerungen. In absteigender Reihenfolge bezüglich Gefährdung durch QTc-Zeit-Verlängerung sind zu nennen: Thioridazin, Sertindol, Ziprasidon, Pimozid, Chlorpromazin, Quetiapin, Risperidon, Haloperidol und Olanzapin (Czekalla et al. 2001). Jedoch ist das ausschlaggebende Kriterium für eine Gefährdung des Patienten nicht die QTc-Zeit-Verlängerung selbst, sondern die darüber hinausgehende Entwicklung von Torsades de pointes. Unter Thioridazin, Sertindol, Pimozid, Droperidol und Haloperidol wurden Fälle von Torsades de pointes mit Todesfolge beschrieben, nicht jedoch unter Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon (Glassmann u. Bigger 2001). Auch eine retrospektive Studie zur Anwendung von Ziprasidon i.m. in älteren agitierten Patienten mit kleiner Fallzahl (n = 23)

Tab. 55.2. Substanzen mit potenziell QTc-Zeit-verlängernder Wirkung

Wirkstoffklassen	Substanzen
Antiarrhythmika/ Diuretika	Disopyramid, Procain, Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Isradipin, Flecainid, Indapamid
Antihistaminika	Terfenadin, Hydroxyzin, Diphenhydramin
Antibiotika	Levofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Cotrimoxazol, Pentamidin, Gatifloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Pentamidin
Antimykotika	Ketoconazol
Antimalaria-Therapeutika	Chloroquin, Chinin, Mefloquin
Migränetherapeutika	Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan
Virostatika	Foscarnet
Hormonregulativa	Tamoxifen, Octreotid
Antiemetika	Dolasetron, Hydroxyzin
Immunregulativa	Cyclosporin, Tacrolimus, Salmeterol
Psychotrope Substanzen	
Antidepressiva	Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin
Konventionelle Antipsychotika	Chlorpromazin, Droperidol, Fluphenazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid, Sulpirid, Thioridazin, Trifluoperazin
Atypische Antipsychotika	Sertindol, Ziprasidon, Quetiapin, Risperidon
Sonstige	Chloralhydrat, Lithium, Amantadin

wies einen Fall mit QTc-Zeit-Verlängerung, aber keine Torsades de pointes auf (Greco et al. 2005).

Einen Überblick über häufig verordnete Substanzen mit potenziell QTc-Zeit-verlängernder Wirkung gibt Tab. 55.2 (Haddad u. Anderson 2002; Taylor 2003).

55.3 Sekundäre Einschränkungen des Medikamenteneinsatzes im Alter

55.3.1 Medikamenteninteraktionen über Agonisten-/Antagonistenwirkungen

Eine Reihe von Pharmaka, die nicht eigentlich eine Gewöhnung erzeugen, können bei langjähriger Einnahme an Wirkung verlieren oder mit vermehrten Nebenwirkungen einhergehen aufgrund von Rezeptorhochregulationen oder anderen plastischen Veränderungen in den Transmissionswegen.

Es empfiehlt sich die zusätzliche Gabe oder die Umstellung auf Pharmaka mit anderen Wirkmechanismen. Beispiele sind konventionelle **Antipsychotika**, die vorwiegend über eine D_2-Rezeptorblockade wirken und im langjährigen Verlauf Spätdyskinesien hervorrufen können. Die Umstellung auf atypische Antipsychotika mit hohem 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus kann sowohl die Wirkung wieder verbessern als auch die extrapyramidalen Nebenwirkungen reduzieren. Je länger die vorherige Substanz regelmäßig eingenommen wurde, umso langsamer sollte sie ausgeschlichen werden in der Umstellungsphase auf ein alternatives Therapieregime, um eine Rebound-Exazerbation aufgrund des veränderten Rezeptorstatus zu vermeiden.

55.3.2 Ernährungszustand und Medikamentenwirkungen

Box

Bei reduziertem Durst- und Appetitempfinden im Alter treten häufig Ernährungsdefizite und Exsikkationssyndrome auf, die bei Weitereinnahme der gewohnten Medikamentendosierungen zu Intoxikationen führen können.

Aufgrund von veränderten Ernährungsgewohnheiten, sozialem Rückzug oder internistischen Erkrankungen mit Malabsorptionsstörungen können **Mangelerkrankungen** auftreten. Am häufigsten treten Eisenmangelanämien und thiamindefizitäre Wernicke-Enzephalopathien sowie Enzephalopathien aufgrund von Vitamin-B_{12}-Mangel auf. Bei gestörter Resorption sollten auch für psychotrope Medikamente alternative Applikationsformen gewählt werden (z. B. i.m.-Injektionen bei gestörter enteraler Aufnahme und flüssige orale Verabreichungen oder sublinguale Schmelztabletten bei Schluckstörungen).

55.3.3 Anticholinerge und Entzugsdelire

Box

Hohes Lebensalter ist ein wesentlicher Risikofaktor für delirante Syndrome. Einer der Gründe hierfür ist die aufgrund von degenerativen Veränderungen verminderte Anzahl cholinerger Neurone. Multikausale Ätiologien erfordern breite Abklärung bei zunächst symptomatischer Behandlung.

Viele Medikamente haben in ihrem Nebenwirkungsprofil anticholinerge Effekte, die sich besonders bei Polyphar-

makotherapie potenzieren und damit ein anticholinerges Delir auslösen können. Dazu zählen viele Diuretika, Spasmolytika, Antibiotika, aber auch (insbesondere trizyklische) Antidepressiva und (insbesondere nieder- und mittelpotente) Antipsychotika (▶ Kap. 38, ◘ Tab. 38.4). Bei zusätzlicher Kombination mit fieberhaften Erkrankungen oder Exsikkationszuständen können ausgeprägte **akute Verwirrtheitssyndrome** entstehen. **Leitsymptome** sind

- rasche Entwicklung von Desorientierung,
- optische und szenische Halluzinationen,
- Nesteln und Greifen nach halluzinierten Gegenständen sowie
- psychomotorische Unruhe
- oder auch Stupor.

Die kausale Abklärung sollte auch ein toxikologisches Screening sowie die Anamnese von Abusus oder Abhängigkeit von psychotropen Substanzen einschließen. Für Intoxikations- und Entzugsdelire besteht im höheren Alter eine höhere Vulnerabilität sowohl aufgrund der veränderten metabolischen Funktionen als auch aufgrund der verringerten cholinergen Reserve. Neben einer kausalen Abklärung tritt im psychiatrischen Notfall dann zunächst die symptomatische Behandlung des Delirs in den Vordergrund.

Müssen dabei Medikamente gegeben werden, bieten sich **Clomethiazol**, **Haloperidol** und **Benzodiazepine** an (Leentjens u. Diefenbacher 2006). Bei bekannter Empfindlichkeit für anticholinerge Delire sollten in der Behandlung psychiatrischer Grunderkrankungen möglichst Medikamente ohne anticholinerge Nebenwirkungen zum Einsatz kommen (im Bereich der Antidepressiva etwa Mirtazapin, im Bereich der hochpotenten Antipsychotika Risperidon, Amisulprid, Ziprasidon oder Aripiprazol, im Bereich der niedrigpotenten Antipsychotika Pipamperon oder Melperon) oder zumindest deutlich niedrigere Medikamentendosierungen gewählt werden, um eine Akkumulation zu vermeiden.

55

55.3.4 Andere medikamenteninduzierte Störungen

Bei unerwarteter Verschlechterung einer bekannten Demenz ist immer an eine durch Fehlhandlungen erzeugte **Intoxikation** zu denken und toxikologisch abzuklären. Häufige medikamenteninduzierte Stoffwechselentgleisungen umfassen das **SIADH** (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), **Diabetes Typ II** und **arterielle Hyper- oder Hypotonien**. Bei sich allmählich entwickelnden dementiellen oder bewusstseinsgetrübten Syndromen können medikamenteninduzierte **Enzephalopathien** ursächlich sein.

Im geriatrischen Bereich ist am häufigsten zu denken an Digoxin, Valproat, Lithium, L-Dopa und an Antibiotika. Eine der häufigsten medikamenteninduzierten Psychosen ist die **dopaminerge paranoide Psychose bei Morbus Parkinson. Clozapin** ist das einzige Antipsychotikum in Deutschland, das für die Behandlung dieser Psychosen eine Zulassung hat. In einigen Publikationen wurden auch die Substanzen Quetiapin, Ziprasidon oder Aripiprazol als wirksam beschrieben, bei geringerem spezifischem Nebenwirkungsspektrum oder geeigneterer Applikationsform (Chacon 2004; Targum u. Abbott 2000; Juncos et al. 2004; Lopez-Meza et al. 2005; Gomez-Esteban et al. 2005; Oechsner u. Korchounov 2005).

55.4 Psychopharmakotherapie im Alter

55.4.1 Depressive Syndrome

> **Box**
>
> Depressive Syndrome im Alter manifestieren sich häufig durch somatische oder kognitive Defizite. Sie können auch medikamenteninduziert oder im Rahmen chronischer Schmerzsyndrome auftreten.

Die **schleichende Entwicklung einer depressiven Symptomatik im Alter** wird sowohl von den Patienten selbst und den Angehörigen, aber auch von ärztlichem und Pflegepersonal oft nicht erkannt und daher nicht konsequent behandelt (Steiner u. Marcopulos 1991). Insbesondere beim Vorliegen anderer Grunderkrankungen aus dem somatischen oder demenziellen Spektrum (▶ Kap. 38) werden depressive Symptome häufig der Grunderkrankung zugeordnet, und eine adäquate Depressionstherapie unterbleibt (Lyness et al. 1995; Williamson u. Schulz 1992). Auch bei zugrunde liegenden chronischen Schmerzsyndromen treten im Alter häufiger depressive Symptome auf als im jüngeren Erwachsenenalter (Turk et al. 1995). Bei Verdacht auf eine Depression sollten **Antidepressiva** im Alter zwar langsam aufdosiert werden, aber ausreichend lange und schließlich in ausreichend hoher Dosis gegeben werden. Persistierende Symptomatik ist oft auf inkonsequente und unterdosierte Medikation zurückzuführen.

In der Auswahl des Antidepressivums sind die Art der Symptomatik sowie die zu berücksichtigenden internistischen Grunderkrankungen die Leitkriterien. Die trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva sind aufgrund des Nebenwirkungsspektrums (vorwiegend anticholinerge kognitive Störungen, Sedierung und orthostatische Dysregulation mit Sturzgefahr sowie kardiale Reizleitungsstörungen) im Alter i. d. R. nicht mehr Mittel der ersten Wahl.

Bei im Vordergrund stehender Tagesmüdigkeit mit Anhedonie oder Angstsymptomatik stellen die morgens zu verabreichenden **SSRI** (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin) oder die kombinierten Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (**SNRI**) Venlafaxin und Duloxetin Mittel der ersten Wahl dar. Auch in der Schlaganfall-assoziierten Depression wiesen SSRI gute Ergebnisse auf bei tolerablem Nebenwirkungsspektrum (Bak et al. 2002; Robinson 2003). Sie unterscheiden sich bezüglich ihres **Nebenwirkungsspektrums:** Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin können über eine Modulierung von Cytochrom-P450 zu Interaktionen mit anderen Pharmaka führen. Alle SSRI zeigen Wirkungsverstärkungen von Antikoagulanzien, Triptanen, Lithium und Opioidanalgetika. Für Paroxetin wurden auch anticholinerge Effekte (wenn auch geringer als die trizyklischen Antidepressiva) dokumentiert. Alle SSRI können Herzrhythmusstörungen induzieren, im geringsten Ausmaß bei Citalopram (bzw. dem enantiomerenreinen Escitalopram) (Edwards u. Anderson 1999).

Alle SSRI sollten **langsam aufdosiert** werden (bei zu erwartenden passageren vegetativen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Agitiertheit, Tachykardien). Aufgrund der anregenden Wirkung ist bei suizidgefährdeten Patienten eine stationäre Überwachung der Aufdosierung anzuraten. Stehen im Vordergrund der Symptomatik Schlaflosigkeit mit Grübeln, Agitiertheit und Appetitlosigkeit, dann empfiehlt sich das am Abend zu verabreichende **Mirtazapin**, das in der niedrigen Dosierung von 15 mg/d vorwiegend antihistaminerge schlafanstoßende Wirkung zeigt, die bereits in den ersten Tagen eintritt. In den höheren Dosierungen (30–60 mg/d) zeigt sich gute antidepressive Wirkung bei geringerem Schlafanstoß und mit geringem Nebenwirkungsspektrum (in dieser höheren Dosierung ggf. Gewichtszunahme, jedoch keine anticholinergen oder kardialen Wirkungen).

Eigenschaften von SSRI und SNRI finden sich bei gutem Nebenwirkungsprofil kombiniert in **Venlafaxin und Duloxetin,** welche teilweise auch für Langzeitprophylaxe, Angststörungen und Schmerzsyndrome zugelassen sind und in Studien mit älteren Patienten gute Verträglichkeit bewiesen. **Reboxetin** ist ein SNRI. Reboxetin wird bei guter antidepressiver Wirkung v. a. auch eine Besserung der kognitiven Defizite zugeschrieben, dabei können jedoch häufig Obstipationen oder (besonders bei Prostatahyperplasien) Harnverhalt als Nebenwirkungen auftreten.

Moclobemid hat als reversibler **selektiver MAO-A-Hemmer** eine bessere Verträglichkeit als die irreversiblen MAO-Hemmer der Vorgängergeneration (z. B. Tranylcypromin). Eine tyraminarme Diät ist nicht mehr erforderlich, und das Nebenwirkungsprofil ist für einige Faktoren günstig (keine anticholinergen Eigenschaften, keine kardialen Erregungsleitungsstörungen). Es soll aus Sicherheitsgründen zur Vermeidung eines Serotoninsyndroms jedoch nicht mit anderen Antidepressiva oder 5-HT_1-Agonisten (etwa den Triptanen zur Migränetherapie oder den Antipsychotika Ziprasidon und Aripirazol) kombiniert werden, was eine flexible Anpassung der Therapie an die individuelle Situation des Patienten erschwert.

Depressionen im Alter können ursächlich auch **medikamenteninduziert** sein. Es kommen kausal zahlreiche Medikamente in Frage, darunter
- ACE-Hemmer,
- Analgetika,
- Antibiotika,
- Antihistaminika,
- Antihypertensiva,
- Antikonvulsiva,
- antivirale und antineoplastische Substanzen,
- β-Blocker,
- Baclofen,
- Calciumantagonisten,
- Cholesterinsenker,
- Kortikosteroide,
- Digitalis,
- Diuretika,
- L-Dopa,
- Mefloquin,
- Metoclopramid,
- Antipsychotika,
- nichtsteroidale Antiphlogistika,
- orale Kontrazeptiva,
- Hypnotika.

Nicht immer kann bei Identifikation einer medikamenteninduzierten Depression die Substanz abgesetzt werden. Dann sollte symptomatisch behandelt werden, und auch die nichtpharmakologischen Interventionen, wie sie in ► Kap. 38 beschrieben sind, sollten nicht vergessen werden.

55.4.2 Bipolare Störungen

Box

Bei einer im Alter neu auftretenden Manie ist differenzialdiagnostisch neben der bipolaren Störung eine beginnende Frontalhirndemenz, zerebrovaskuläre Pathologie oder eine medikamenteninduzierte Manie abzuklären.

Bei einer im Alter neu auftretenden **Manie** ergeben sich differenzialdiagnostisch andere Optionen als im jüngeren Erwachsenenalter. Die bipolare Störung steht eher im Hintergrund, obwohl auch im Alter Erstmanifestationen beschrieben sind (Sajatovic 2000). Eine **beginnende Frontalhirndemenz** oder eine **medikamenteninduzierte Manie** sind häufiger und entsprechend diagnostisch auf-

zuarbeiten. In der Behandlung langjähriger bipolarer Störungen treten im Alter aufgrund der veränderten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter neue Fragestellungen auf.

Unter den atypischen Antipsychotika sind mittlerweile **Olanzapin**, **Quetiapin**, **Risperidon** und **Ziprasidon** für bipolare Störungen zugelassen und im Alter einsetzbar, wenn auch bezüglich kardiovaskulärer Risiken oder anticholinerger Eigenschaften bei kognitiven Vorschädigungen nur eingeschränkt empfehlenswert, wie in ► Kap. 38 ausgeführt wird.

Lithium ist sehr wirksam, insbesondere bei Manien, jedoch mit Vorsicht zu dosieren, da bei reduzierter renaler Ausscheidung aufgrund der niedrigen therapeutischen Breite Intoxikationen rasch auftreten können (Eastham et al. 1998). **Carbamazepin** führt häufig zu Medikamenteninteraktionen, die besonders im kardiovaskulären Bereich z. T. erhebliche Risiken mit sich bringen (z. B. Interaktionen mit Antikoagulanzien). **Oxcarbazepin** kann bei besserem Verträglichkeitsprofil eine Alternative sein. **Valproat** kann insbesondere bei hepatischen Vorschädigungen erhebliche Störungen verursachen (sowohl hepatotoxisch als auch enzephalopathisch), daneben ist die häufige Gewichtszunahme (insbesondere in Kombination mit eine Gewichtszunahme fördernden Antipsychotika wie Olanzapin und Clozapin oder Antidepressiva wie Mirtazapin) ein diabetogener Faktor. Für **neuere Antikonvulsiva** wie Lamotrigin oder Gabapentin konnten bisher keine eindeutigen antimanischen Wirkungen gezeigt werden, für Pregabalin fehlen noch Erfahrungen, vom geringeren Nebenwirkungsspektrum her sind diese Substanzen jedoch für den Einsatz im Alter denkbar.

55.4.3 Wahnhafte Syndrome

Differenzialdiagnostisch sind Erstmanifestationen im Alter und langjährig bekannte Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis abzugrenzen von wahnhaften Störungen. In der Behandlung ist bei den Schizophrenien nicht nur die wahnhafte (und andere produktive) Symptomatik behandlungsbedürftig, sondern auch die mit den Psychosen einhergehenden Minussymptome (postpsychotische Depression, Antriebsminderung, verminderte Konzentration und Ausdauer, kognitive Defizite und affektive Verflachung).

Mittel der ersten Wahl sind heute **atypische Antipsychotika**, aufgrund des besseren Nebenwirkungsspektrums. Im höheren Alter steigt insbesondere das Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen (Frühdyskinesien, Akathisie, Parkinsonoid und die sehr schwer zu therapierenden tardiven Dyskinesien). Die Auswahl eines geeigneten Antipsychotikums orientiert sich am Nebenwirkungsprofil. **Risperidon** ist in mehreren Studien durch Wirksamkeit und Verträglichkeit im Alter bestätigt worden (mit den oben erwähnten Einschränkungen für vaskuläre Risikopatienten) und hat die Zulassung neben der Schizophrenie auch für Erregungszustände bei Demenzen sowie für die Langzeitprophylaxe (Peuskens 1995). Die gute Wirksamkeit ist nur in niedrigen Dosen frei von extrapyramidalen und auf orthostatischer Dysregulation beruhenden Symptomen. Als einziges atypisches Antipsychotikum liegt es auch bereits in einer Depotformulierung vor, die jedoch im gerontopsychiatrischen Niedrigdosisbereich < 25 mg bei zweiwöchiger Gabe nicht in der Wirksamkeit erwiesen ist. Bei ausgeprägter psychotischer Symptomatik kann eine Kombinationstherapie mit Clozapin in niedriger Dosierung bei guter Ergänzung in der Wirkung die jeweiligen Nebenwirkungen reduzieren. Neu zugelassen ist **Paliperidon**, der erste Metabolit von Risperidon, als retardierte orale Darreichungsform. Die Zulassung ist nicht alterseingeschränkt für die Indikation Schizophrenie, jedoch liegt keine Zulassung für die Indikation Erregungszustände im Alter bzw. bei Demenzen vor. In bisher nur kleiner Fallzahl wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit im Alter gezeigt. Die vorwiegend renale Elimination lässt eine gute Anwendbarkeit im Alter erwarten (Kramer et al. 2006).

Clozapin ist als einziges Antipsychotikum zugelassen für medikamenteninduzierte paranoide Störungen im Rahmen des Morbus Parkinson. Der Einsatz von Clozapin sollte im Alter jedoch auf eine niedrige Dosierung beschränkt bleiben, da durch die erhebliche anticholinerge Komponente ein **Delir** induziert werden kann. Es gelten darüber hinaus die gleichen Anwendungsbeschränkungen wie für den Einsatz im jüngeren Erwachsenenalter im Rahmen der Schizophrenie, insbesondere regelmäßige Blutbildkontrollen, um Agranulozytosen rechtzeitig zu erkennen. Zum **Nebenwirkungsspektrum** gehören auch die Senkung der Krampfschwelle, anticholinerge Reflextachykardien, Darmatonie, Harnverhalt, Hepatotoxizität, Hypersalivation und Myo- bzw. Endokarditiden. Bei Spätdyskinesien nach langjähriger Behandlung mit konventionellen Antipsychotika hat eine Umstellung der Medikation auf Clozapin allerdings gerade wegen der anticholinergen Komponente Aussicht auf eine Verbesserung der Symptomatik.

Quetiapin ähnelt im Rezeptorprofil Clozapin, ist etwas weniger antipsychotisch potent, hat aber ein deutlich verträglicheres Nebenwirkungsspektrum und wurde im Langzeitverlauf bei Über-65-Jährigen als wirksam und verträglich gezeigt (Tariot et al. 2000).

Olanzapin ist in einigen Studien als auch im Alter gut verträglich gezeigt worden (bewies allerdings in der Indikation psychotischer Störungen bei Demenz Risiken und mangelnde Wirkung, wie in ► Kap. 38 näher ausgeführt wird). Da es nur ein schwacher α_1-Adrenozeptorenblocker ist, hat es im Vergleich zu anderen atypischen Antipsychotika weniger orthostatisch dysregulierende Ne-

benwirkungen, dabei aber ein deutliches Risiko für Gewichtszunahme und induzierten Diabetes, bei auch anticholinergen Eigenschaften.

Amisulprid hat als reiner D_2/D_3-Antagonist mit Spezifität für das limbische System ein niedriges Nebenwirkungsspektrum für anticholinerge oder antihistaminerge Symptome. Im Vordergrund steht hier das Risiko von Prolaktinerhöhung und in höherer Dosierung von extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS). In niedriger Dosierung wird Amisulprid eine gute antidepressive und die Minussymptomatik bessernde Wirkung zugeschrieben.

Zu **Ziprasidon** gibt es noch wenige Erfahrungen mit älteren Patienten. Günstig kann im Nebenwirkungsprofil die Neutralität bezüglich Prolaktin, Diabetes und Gewichtszunahme sein. Im Aufdosieren und im Verlauf sind EKG-Kontrollen zu empfehlen, da Ziprasidon zu den Medikamenten gehört, die in seltenen Fällen eine QTc-Zeit-Verlängerung induzieren können. **Sertindol**, eine Substanz, die bei guter Wirkung aufgrund von in Einzelfällen erheblichen QTc-Zeit-Verlängerungen einige Jahre lang vom Markt genommen worden war, ist seit 2006 wieder in Deutschland zugelassen, wird jedoch für den Einsatz im Alter nicht empfohlen. **Aripiprazol**, eine Substanz, die mit einer partiell agonistischen Wirkung am D_2-Rezeptor eine spezifischere und nebenwirkungsärmere Modulation des D_2-Rezeptors verspricht, hat ebenfalls ein gutes Nebenwirkungsprofil (bezüglich Gewicht, Prolaktin, QTc-Zeit, EPS und anticholinerger Nebenwirkungen), wird jedoch explizit **nicht** zum Einsatz **bei dementen Patienten** mit psychotischen Symptomen empfohlen aufgrund von in Studien belegten zerebrovaskulären Ereignissen.

Die **konventionellen Antipsychotika** haben in der Behandlung von schizophrenen und wahnhaften Störungen im Alter eingeschränkt auch weiterhin einen Stellenwert. Bei organisch bedingten Störungen der Elimination sind vorwiegende D_2-Antagonisten (in erster Linie **Haloperidol**) mit den geringsten toxischen Risiken verbunden. Als Depotmedikamente stehen mit den auch niedrig dosierbaren Depotformulierungen von Haloperidol, Flupentixol, Zuclopenthixol und Fluspirilen Medikamente zur Verfügung mit guter Wirksamkeit bei in **niedriger Dosierung** vertretbarem Verträglichkeitsprofil und Sicherung der Medikamentengabe bei geringer Compliance. **Niedrig- bis mittelpotente** konventionelle Antipsychotika (z. B. die nichtanticholinergen Substanzen Pipamperon und Melperon, daneben auch die teilweise anticholinergen Promethazin und Perazin, und eingeschränkt – wegen höherer orthostatischer Dysregulation – auch Chlorprothixen) haben in der Sedierung bei Überempfindlichkeit gegen oder Abhängigkeit von Benzodiazepinen ihren Stellenwert. Das Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen und dabei insbesondere für Spätdyskinesien sollte dabei nach Möglichkeit durch niedrige Dosierung von konventionellen Antipsychotika und Umstellung auf atypische Antipsychotika spätestens bei Auftreten von EPS verringert werden.

Zu erwähnen sind orale flüssige Darreichungsformen (Risperidon und Amisulprid) sowie schnell lösliche Tabletten (Olanzapin und Risperidon), die die Einnahme der atypischen Antipsychotika im geriatrischen Bereich vereinfachen.

Die Pharmakotherapie psychotischer Symptome, die im Rahmen einer Demenz auftreten, wird in ▶ Kap. 38 diskutiert.

55.4.4 Schlafstörungen

Box

Ein großer Prozentsatz der älteren Bevölkerung klagt über Schlafstörungen, wobei die meistgenannten Beschwerden Einschlafstörungen, nächtliches Erwachen, frühzeitiges Erwachen und Tagesmüdigkeit umfassen. Diesen Störungen liegen zum Teil behandelbare Erkrankungen zugrunde, zum Teil sind sie aber auch auf die veränderte Schlafarchitektur im Alter zurückzuführen.

Unter den behandelbaren Schlafstörungen sind im Alter die häufigsten das Schlafapnoe-Syndrom und das Restless-legs-Syndrom (▶ Kap. 47).

Risikofaktoren für die Entwicklung eines **Schlafapnoe-Syndroms** sind Adipositas, höheres Lebensalter, Kiefer- oder Nasendeformitäten und Störungen der HPA-Achse. Die Ursachen der Apnoe können zentral sein (respiratorische Neurone werden defizitär in der Stimulation der Motoneurone des Atemvorgangs) oder peripher-obstruktiv oder beides. Hinweise sind Schnarchen und Tagesmüdigkeit. Diagnostische Verifikation erfolgt in der Polysomnographie. Die Behandlung kann medikamentöse (vorwiegend Theophyllin), mechanische (CPAP-Beatmung, spezielle Schlafmasken) und allgemeine (Gewichtsreduktion, Absetzen von Sedativa) Maßnahmen beinhalten (Ancoli-Israel u. Ayalon 2006).

Das **Restless-legs-Syndrom** ist ätiologisch noch unvollständig verstanden. Symptomatisch wird es durch abendliche Missempfindungen in den Beinen, die sich nur durch Bewegung bessern. Ein verwandtes Syndrom, das **PLMS-Syndrom** (*periodic limb movements in sleep*), manifestiert sich durch periodische Beinzuckungen im Schlaf mit begleitendem Erwachen aus dem Tiefschlaf.

Diagnostisch abzugrenzen sind beide Syndrome von **antipsychotikainduzierten Akathisien** (s. oben). Zur Behandlung sind dopaminerge Medikamente (z. B. Pergolid oder L-Dopa bzw. L-Dopa mit Carbidopa) Mittel der ersten Wahl (Early u. Allen 1996), Behandlungsversuche mit Opiaten sind beschrieben.

Die **Schlafarchitektur im Alter** ist durch eine Desynchronisation der zirkadianen Rhythmik gekennzeichnet.

Schlaf-Wach-Rhythmus-assoziierte Abläufe wie Körpertemperaturschwankungen oder Melatoninsynthese sind normalerweise tagessynchronisiert über die Taktgeber im Nucleus suprachiasmaticus und im anterioren Thalamus. Diese Rhythmen verlieren im Alter an Amplitude und sind häufig vorverlagert, sodass eine Müdigkeit am frühen Abend einsetzt und bei entsprechendem Einschlafen ein Erwachen frühmorgens. In Betracht gezogen werden müssen auch schlafbehindernde Wirkungen von Medikamenten oder Nahrungszusätzen (z. B. β-Blocker, Bronchodilatatoren, Kortikosteroide, Stimulanzien wie Koffein, Theophyllin und Nikotin, Antazida, kardiovaskuläre Medikamente und dopaminerge Substanzen).

Das Führen eines **Schlaftagebuchs** kann über eine solche Vorverlagerung, aber auch über korrelierende Einnahme schlafbehindernder Substanzen und über verfehlte Versuche der Selbstmedikation Aufschluss geben. Alkohol etwa verkürzt zwar die Einschlaflatenz, führt jedoch zu fragmentiertem und REM-unterdrückendem Schlaf mit Erwachen in den frühen Morgenstunden.

Nicht übersehen werden darf, dass Schlafstörungen auch **Symptome von psychiatrischen Erkrankungen** darstellen können wie Depressionen, Angststörungen, Psychosen, Manien und Demenzen. Wenn eine behandelbare Erkrankung ausgeschlossen ist, können Insomnien mit **Hypnotika** (v. a. Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon) behandelt werden. Im Alter sollten jedoch geringe Dosen Verwendung finden, da durch Akkumulationen eine unerwünschte Tagessedierung mit weiterer Verschlechterung des Schlafprofils eintreten kann. Benzodiazepine sollten aufgrund des Gewöhnungspotenzials nur kurzzeitig zum Einsatz kommen. Dabei sollte Benzodiazepinen mit kürzerer Halbwertszeit und ohne aktive Metabolite der Vorzug gegeben werden (etwa Lorazepam oder Oxazapam). **Nichtmedikamentöse Maßnahmen** wie Lichttherapie sowie verhaltenstherapeutische und psychosoziale Interventionen haben ihre Wirksamkeit im Alter gezeigt (Martin 2000).

55

Regeln der Schlafhygiene im Alter

- Tagesschlaf auf unter 30 min beschränken
- Spaziergänge im Freien (Licht und Bewegung) in den Nachmittagsstunden
- Schlafbehindernde Medikation vermeiden
- Kaffee, Alkohol und Nikotin vor allem nachmittags meiden
- Flüssigkeitszufuhr am Abend reduzieren (bei ausreichender Zufuhr tagsüber)
- Regelmäßige Tageszeiten einhalten

55.5 Paradoxe Medikamentenwirkungen

Box

Hypnotika und insbesondere Benzodiazepine können bei älteren Patienten die Wachheit und psychomotorische Unruhe erhöhen, anstatt zu sedieren.

Differenzialdiagnostisch kommen für paradoxe Wirkungen von Hypnotika mehrere **kausale Faktoren** in Frage:
- Eine langjährige Gewöhnung kann ein Hypnotikum wenig wirksam machen.
- Eine Überdosierung kann delirante Syndrome verursachen.
- Eine Reduktion der Frontalhirnkontrolle kann distanzloses und impulskontrollgestörtes Verhalten verstärken.

Als Alternativen kommen niedrig- bis mittelpotente Antipsychotika mit sedierender Komponente in Frage (z. B. Pipamperon, Melperon, Chlorprothixen, Perazin), wobei **Pipamperon** und **Melperon** aufgrund der fehlenden anticholinergen Nebenwirkungen im Alter Mittel der ersten Wahl sind. Melperon kann jedoch über Cytochrom-P450-Interaktionen zu Spiegelveränderungen anderer Medikamente führen. Im Verlauf kann auch eine deutlich niedrigere Dosierung des Hypnotikums oder Benzodiazepins versucht werden.

Gelegentlich können **stimulierende Medikamente** wie Koffein oder Theophyllin scheinbar müde machen bzw. den Schlaf erleichtern. Dann ist differenzialdiagnostisch auch an zugrunde liegende kardiale oder pulmonale Symptomatik zu denken. In Frage kommen etwa Schlafapnoe, medikamenteninduzierte nächtliche arterielle Hypotonie oder Bradykardien, (allergisches) Asthma, COLD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Hier können diagnostische Maßnahmen wie 24-Stunden-Blutdruckmessung, 24-Stunden-EKG-Messung, Lungenfunktionsprüfungen und Polysomnographie Aufschluss bringen und eine entsprechende Behandlung der Grunderkrankung ermöglichen.

Literatur

Ancoli-Israel S, Ayalon L (2006) Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. Am J Geriatr Psychiatry 14(2): 95–103

Bak S, Tsiropoulos Ikjaersgaard JO, Andersen M et al (2002) Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. Stroke 33: 1465–1473

Barber R, Panikkar A, McKeith IG (2001) Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. Int J Geriatr Psychiatry 16: S12–S18

Chacon J (2004) Clozapine and olanzapine in the treatment of the psychotic disorder in Parkinson´s disease. Rev Neurol 39(7): 655–660

Czekalla Jkollack-Walker S, Beasley CM Jr (2001) Cardiac safety parameters of olanzapine. Comparison with other atypical and typical antipsychotics. J Clin Psychiatry 62(S2): 35–40

Early CJ, Allen RP (1996) Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. Sleep 19: 801–810

Eastham JH, Jeste DV, Young RC (1998) Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. Drugs Aging 12(3): 205–224

Edwards JG, Anderson I (1999) Systematischer Überblick und Leitfaden für die Auswahl selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Drugs 57(4): 507–533

Glassmann AH, Bigger JT (2001) Antipsychotic drugs: Prolonged QTc-Interval, torsade de pointes, and sudden death. Am J Psychiatry 158: 1774–1782

Gomez-Esteban C, Zarranz JJ, Velasco F et al (2005) Use of ziprasidone in Parkinsonian patients with psychosis. Clin Neuropharmacol 28(5): 254

Greco KE, Tune LE, Brown FW, Van Horn WA (2005) A retrospective study of the safety of intramuscular ziprasidone in agitated elderly patients. J Clin Psychiatry 66(7): 928–929

Haddad PM, Anderson IM (2002) Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs 62(11): 1649–1671Henderson DC, Goff DC (1996) Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. J Clin Psychiatry 57(9): 395–397

Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML et al (2004) Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. Mov Disorder 19(1): 29–35

Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdekens M (2006) A six-week placebo-controlled study on the safety and tolerability of flexible doses of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of schizophrenia in elderly patients. Poster No. NR441, presented at APA, Toronto/Canada 20–25 May 2006

Leentjens AFG, Diefenbacher A (2006) A survey of delirium guidelines in Europe. J Psychosom Res 61: 123–128

Lopez-Meza E, Ruiz-Chow A, Ramirez-Bermudez J (2005) Aripiprazole in psychosis associated with Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 17: 421–422

Lyness JM, Cox C, Curry J, Conwell Y, King DA, Caine DE (1995) Older age and the underreporting of depressive symptoms. J Am Geriatr Soc 43: 216–221

Martin J (2000) Assessment and treatment of sleep disturbances in older adults. Clin Psych Rev 20(6): 783–805

Oechsner M, Korchounov A (2005) Parenteral ziprasidone: a new atypical for emergency treatment of psychosis in Parkinson´s disease? Hum Psyhopharmacol Clin Exp 20: 203–205

Peuskens J (1995) Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone study group. Br J Psychiatry 166: 712–726

Robinson RG (2003) Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. Biol Psychiatry 54: 376–387

Sajatovic M (2000) Treatment of bipolar disorder in older adults. Int J Geriatr Psychiatry 17(9): 865–873

Steiner D, Marcopulos B (1991) Depression in the elderly. Characteristics and clinical management. Nurs Clin N Am 26(3): 585–600

Targum SD, Abbot JL (2000) Efficacy of quietapine in Parkinson´s patients with psychosis. J Clin Psychopharmacol 20: 54–60

Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, Rak IW (2000) Long-term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. Clin Therapeutics 22(9): 1068–1084

Taylor DM (2003) Antipsychotics and QT prolongation. Acta Psychiatr Scand: 107: 85–95

Turk DC, Okifuji A, Scharff L (1995) Chronic pain and depression: role of perceived impact and perceived control in different age cohorts. Pain 61: 93–101

Williamson GM, Schulz R (1992) Pain, activity restriction and symptoms of depression among community-residing elderly adults. J Gerontol 47: 367–372

56 Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter

Götz-Erik Trott

56.1 Überblick

Psychopharmaka spielen bei der Behandlung psychischer Krankheiten von Kindern und Jugendlichen eine große Rolle. Bereits in den Anfängen der wissenschaftlichen Kinder- und Jugendpsychiatrie im 19. Jahrhundert wurde psychotropen Substanzen in der Therapie viel Beachtung geschenkt. Nach dem Zweiten Weltkrieg war die deutsche Kinder- und Jugendpsychiatrie sehr stark pädagogisch und psychotherapeutisch geprägt, sodass biologische Aspekte lange Zeit nicht genügend Beachtung gefunden haben. Dies hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Nicht zuletzt durch die zunehmende Wichtigkeit der Evidenzbasierung der Therapie haben die Psychopharmaka erheblich an Bedeutung gewonnen.

Box

Die Kinder- und Jugendpsychiatrie orientiert sich an den Erfahrungen, die bei der Behandlung erwachsener Patienten gemacht werden konnten. Es ist jedoch nicht möglich, bei Erwachsenen erhobene pharmakologische Daten einfach auf das Kindes- und Jugendalter zu übertragen.

56.2 Altersabhängige Besonderheiten bei der Verordnung von Psychopharmaka

Bei der Verordnung von Psychopharmaka müssen die **Entwicklungsbesonderheiten des zentralen Nervensystems** beachtet werden. Das System der biogenen Amine, auf die die Medikamente bevorzugt wirken, entwickelt sich erst nach und nach im Laufe der Reifung. Dies muss bei der Verordnung von Psychopharmaka an junge Patienten ebenso beachtet werden wie **pharmakokinetische Besonderheiten.** Die Absorption eines Medikaments ist bei Kindern und Jugendlichen anders als im Erwachsenenalter, sodass von einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit ausgegangen werden muss. Die Verteilung eines Wirkstoffs im Körper ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig wie z. B. von der Menge des Körperwassers, der Größe der Fettdepots sowie der Menge und Bindungskapazität der Proteine in Plasma und Körper. Die Plasmaeiweißbindung bei Kindern ist durch anders geartete Bindungsstellen, durch Typ und Menge des Proteins, durch die Anwesenheit der freien Fettsäuren und des Bilirubins und durch den Blut-pH-Wert beeinflusst. Auch die **Metabolisierung** der Medikamente verläuft im Kindesalter anders als bei Erwachsenen. Bei Kleinkindern beobachten wir einen beschleunigten Metabolismus, der allmählich bis zur Pubertät langsam abnimmt, dann während der Pubertät – wohl durch kompetetive Hemmung durch Steroidhormone – im Vergleich zum Erwachsenenalter reduziert ist, um sich schließlich gegen Ende der Pubertät dem des Erwachsenenalters anzunähern. Auch die renale Exkretion macht verschiedene Entwicklungsschritte durch.

Altersabhängige Faktoren scheinen auch bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine Rolle zu spielen (Trott 2004).

Diese Fakten zeigen, dass eine spezifisch kinder- und jugendpsychiatrische pharmakologische Forschung notwendig ist. Hier gibt es hoffnungsvolle Bemühungen, aber speziell in Europa besteht auf diesem Gebiet noch ein großes Defizit. Sehr viele Substanzen, die in der Kinder- und Jugendpsychiatrie mit Erfolg eingesetzt werden, sind für dieses Lebensalter nicht zugelassen und können nur im Sinne eines *off-label use* eingesetzt werden, was inzwischen auch bei der Kostenerstattung durch einige Sozialgerichtsurteile Schwierigkeiten bereitet. Solche Rahmenbedingungen können dazu führen, dass Patienten eine wirksame Behandlung vorenthalten wird. Die Tatsache, dass eine Substanz in einem bestimmten Land eine offizielle Zulassung hat, bedeutet nicht, dass die Datenlage besonders gut wäre, und die fehlende Zulassung bedeutet nicht, dass keine Erfahrungen und Studien vorlägen. Es ist eine große Gefahr, dass formaljuristische Gesichtspunkte überhand nehmen und Patienten dadurch nicht nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft behandelt werden.

56.3 Präparate

56.3.1 Stimulanzien

Die Entdeckung der Wirkung von **Amphetamin** auf die Kernsymptome der **Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung** (ADHS) bei Kindern durch Charles Bradley 1937 kann als Anfang einer spezifisch kinder- und jugendpsychiatrischen Pharmakologie bezeichnet werden. Aktuell findet sich bei den Stimulanzien die außergewöhnliche Situation, dass diese Substanzen nur für das Kindes- und Jugendalter zugelassen sind, und die Verordnung an Erwachsene einen *off-label use* darstellt, obwohl sie leitliniengetreu ist (Ebert et al. 2003).

Kaum eine Substanzgruppe, die an junge Patienten verordnet wird, kann sich auf eine derart umfangreiche und zuverlässige Datenbasis stützen (Spencer et al. 1996; Tab. 56.1). In einer ungewöhnlich aufwändigen Studie wurden verschiedene Therapiesettings, die im klinischen Alltag gebräuchlich sind, miteinander verglichen. Die Überlegenheit der Stimulanzienbehandlung konnte eindrucksvoll belegt werden (MTA 1999), und auch gesundheitsökonomische Evaluationen dieser Studie zeigen das sehr günstige Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Kosten (Jensen et al. 2005). Die Ergebnisse dieser MTA-Stu-

Tab. 56.1. Stimulanzien

Medikament	Starterdosis	Dosisbereich pro Tag	Wissenschaftliche Dokumentation
Methylphenidat	2,5–5 mg 2–3 × täglich	10–60 mg	++++
D,L-Amphetamin	2,5–5 mg 2 × täglich	10–40 mg	+++
Pemolin	20 mg	20–100 mg	++
Fenetyllin	25 mg	25–100 mg	–
Amfetaminil	10 mg	10–20 mg	–

++++ sehr gut, +++ gut, ++ befriedigend, – ausreichend

die sind so eindeutig, dass eine fachärztlich geleitete Therapie mit problembasierender und lösungsorientierter Beratung, verbunden mit psychoedukativen Maßnahmen, den Eltern als Therapie der Wahl empfohlen wird (Brown et al. 2005). Zusätzliche psychotherapeutische Interventionen bei Patienten mit ADHS ohne Komorbiditäten sind extrem teuer, ohne einen zusätzlichen Gewinn zu bringen.

Methylphenidat

Das weltweit am häufigsten eingesetzte Stimulans ist Methylphenidat. Dieses Piperidinderivat ist dem Amphetamin ähnlich, entfaltet aber weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Methylphenidat fällt in Deutschland unter die Betäubungsmittelverordnung, obwohl diese Substanz kein einziges Kriterium eines Betäubungsmittels erfüllt. Im Gegenteil konnte in einer vom Bundesgesundheitsministerium geförderten Studie der suchtprotektive Effekt gezeigt werden (Huss u. Lehmkuhl 2002), was US-amerikanische Studien bestätigen (Barkley et al. 2003).

Methylphenidat erreicht seine Plasmaspitze innerhalb von 90–180 min. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 2–3 h, und die Substanz ist innerhalb von 12–24 h vollständig metabolisiert. Die Metabolisierung erfolgt in erster Linie über Deesterasen, zu einem geringeren Teil auch über Hydroxylierung. Klinische Effekte zeigen sich nach 30–60 min und halten 3–4 h an. Es ist zu beachten, dass die interindividuellen Unterschiede sehr groß sind. Die Plasmaspiegel sind dosisabhängig.

Methylphenidat ist zur Behandlung der ADHS das **Mittel der ersten Wahl**. Es ist zum Einsatz bei Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Einige plazebokontrollierte Doppelblindstudien haben den Einsatz auch bei Kindern im Vorschulalter geprüft (1;8 bis 6 Jahre). Die Ergebnisse zeigen, dass Methylphenidat in diesem Lebensalter ähnlich wie bei älteren Kindern wirksam ist. Die Bandbreite des therapeutischen Ansprechens wies jedoch größere Unterschiede als bei den älteren Kindern auf (Wigal et al. 2006).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Methylphenidat sind Einschlafstörungen, die i. d. R. bei Patienten mit vorbestehenden Einschlafstörungen insbesondere zu Beginn der Therapie auftreten. Eine Verminderung des Appetits wird häufig beschrieben, eine Gewichtsabnahme weitaus seltener. Ob die gelegentlich beobachtete vermehrte Reizbarkeit und depressive Verstimmung eine unmittelbare Medikamentenwirkung darstellen oder aber durch die Mitigierung der extroversiven Symptomatik die introversiven Störungen demaskiert werden, ist oft schwer zu differenzieren. Eine lange Zeit vermutete Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit konnte nicht bestätigt werden (Pliszka et al. 2006; Biederman et al. 2003), auch stellt das Vorliegen eines Anfallsleidens keine absolute Kontraindikation dar (Krause u. Krause 2000). Dass es durch eine Therapie mit Methylphenidat zu einer Hirnschädigung, insbesondere zur Ausbildung eines Parkinson-Syndroms kommen könnte, muss als widerlegte Hypothese angesehen werden (Gerlach et al. 2003). Mögliche kardiovaskuläre Zwischenfälle unter Stimulanzientherapie wurden diskutiert; nach kritischer Durchsicht der Literatur sind solche Ereignisse bei mit Stimulanzien behandelten Kindern und Jugendlichen nicht häufiger als bei Unbehandelten (Fegert 2006). Auch die einige Zeit diskutierte Befürchtung, die Therapie mit Methylphenidat könnte zytogenetische Schädigungen verursachen, ist eindeutig widerlegt worden (Walitza et al. 2007)

Die **Dosisfindung** sollte in jedem Alter individuell erfolgen. Auf Altersgruppen bezogene Dosis-Wirkungs- und -Nebenwirkungs-Beziehungen bei der Behandlung mit Methylphenidat haben keine empirische Fundierung. Grundsätzlich sollte die Therapie mit geringen Dosen (z. B. 5 mg) begonnen werden. Die niedrigste Dosis wird zunächst nur am Morgen gegeben. In 5-mg-Schritten sollte die Dosis allmählich erhöht werden. Wegen der kurzen Wirkdauer von 3–4 h sollten mindestens zwei, eventuell drei tägliche Gaben angestrebt werden. Zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit sind validierte Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen verfügbar. Wenn eine zufrieden stellende Verbesserung der Symptomatik erzielt wurde, ist die Umstellung auf ein Retardpräparat zu erwägen, weil dadurch die Compliance erheblich verbessert wird.

In größeren Abständen (12–18 Monate) sollten die Stimulanzien innerhalb einer Woche ausgeschlichen werden, um die Notwendigkeit der Therapie zu überprüfen. Um Rebound-Phänomene zu vermeiden, sollte das Stimulans nicht abrupt abgesetzt werden.

Die Einnahme von Stimulanzien führt nicht zu einem erhöhten Risiko einer Substanzabhängigkeit. Der **suchtprotektive Effekt** der Methylphenidat-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS konnte eindrucksvoll

belegt werden. Das Vorliegen einer Substanzabhängigkeit stellt keine absolute Kontraindikation für die Behandlung mit Stimulanzien dar. Solche Patienten müssen besonders sorgfältig überwacht werden, die Dosisfindung muss vorsichtig erfolgen, und mögliche Wechselwirkungen müssen bedacht werden.

Wie oben erwähnt, wird Methylphenidat durch Deesterasen sehr schnell abgebaut, was eine Einnahme mehrfach am Tag notwendig macht. Dies wirkt sich ungünstig auf die Compliance aus, verursacht aber auch andere Probleme.

Langwirksame Methylphenidatpräparate

Die Entwicklung von Methylphenidat-Zubereitungen mit längerer Wirkdauer stellt einen bedeutenden Fortschritt in der ADHS-Therapie dar und hat in den letzten Jahren zugenommen.

Ritalin SR war die erste verfügbare Form eines Methylphenidats mit längerer Wirkdauer. In Deutschland war es nie offiziell erhältlich, es wird aus der Schweiz importiert.

Concerta ermöglicht sowohl die sofortige Wirkung als auch die verzögerte Freisetzung in einer Tablette. Die Außenhülle sorgt für die sofortige Freisetzung innerhalb von 30–60 min nach der oralen Einnahme. Durch Osmose (OROS-Prinzip: *osmotic release oral system*) wird Methylphenidat schrittweise freigesetzt, um eine Wirkdauer von 10–12 h zu ermöglichen. Die Umstellung von kurz auf lang wirksame Methylphenidatpräparate führt zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik (Heger et al. 2006). Die Tablette aus Kunststoff kann nicht zerkaut oder zerstört werden. Das Präparat ist in den Dosisstärken 18 mg, 36 mg und 54 mg erhältlich.

Equasym Retard-Kapseln enthalten eine Mischung aus sofort und verzögert freisetzendem Methylphenidat im Verhältnis 3:7. Es sind Kapseln in den Dosisstärken 10 mg, 20 mg und 30 mg erhältlich.

Ritalin LA nutzt das SODAS-Prinzip (*spheroidal oral drug absorption system*), um mit einer Kapsel sowohl eine sofortige als auch eine verzögerte Freisetzung im Verhältnis 1:1 zu ermöglichen. Das Präparat ist als 20-mg-, 30-mg- und 40-mg-Kapseln erhältlich.

56

Ritalin Medicinet Retard-Kapseln enthalten Pellets zur sofortigen und verzögerten (nach ca. 4 h) Freisetzung im Verhältnis 1:1. Das Präparat ist in den Dosisstärken 10 mg, 20 mg, 30 mg und 40 mg erhältlich.

Das Methylphenidat-Pflaster Daytrana ist in Deutschland nicht auf dem Markt.

Eine relativ neue Form von Methylphenidat ist das D-Isomer Dexmethylphenidat. In den USA ist es als Focalin XR im Handel.

Amphetamin

Die älteste Substanz zur ADHS-Behandlung, Amphetamin, ist in den deutschsprachigen Ländern nicht als Fertigarznei erhältlich. Es kann individuell als D,L-Amphetamin-Razemat verordnet werden. Während Methylphenidat die Wiederaufnahme des Dopamins im synaptischen Spalt hemmt, führt Amphetamin zur vermehrten Freisetzung des Botenstoffs. Obwohl diese beiden Substanzen ähnlich sind, ist es dennoch gerechtfertigt, bei ungenügender oder ausbleibender Wirkung von Methylphenidat einen Behandlungsversuch mit Amphetamin zu machen. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Methylphenidat sich zur Beeinflussung der Kernsymptome der ADHS besonders zu eignen scheint, während sich Amphetamin günstig auf die oft komorbide Störung des Sozialverhaltens auswirkt (Arnold 2000).

Amphetamin erreicht seine Plasmaspitze in 2–3 h und hat eine Plasmahalbwertszeit von 4–6 h, mit großen interindividuellen Unterschieden. Die Metabolisierung erfolgt primär in der Leber, wo Desaminierung und *p*-Hydroxylierung es hauptsächlich zu Benzoesäure abbauen. Klinische Effekte zeigen sich 30–60 min nach oraler Einnahme und halten 4–6 h an.

Box

Sowohl mit Amphetaminen als auch mit Methylphenidat kann auf mehr als vier Jahrzehnte Erfahrung zurückgeblickt werden. Die zuverlässige Wirkung, die gute Verträglichkeit und außergewöhnlich hohe Arzneimittelsicherheit konnte in wissenschaftlich fundierten Studien und in der Versorgungspraxis immer wieder eindrucksvoll belegt werden. Die verschiedenen länger wirksamen Stimulanzien ermöglichen mit ihren unterschiedlichen Profilen eine maßgeschneiderte Therapie. Auch die Kosten-Nutzen-Relation dieser Substanzen ist überzeugend (Jensen et al. 2005; Schlander 2007).

Lisdexamphetamin-Dimesylat

Lisdexamphetamin-Dimesylat ist kürzlich in den USA unter dem Handelsnamen Vyranse zur Behandlung der ADHS eingeführt worden. Lisdexamphetamin-Dimesylat stellt eine inaktive Vorstufe dar, bei der D-Amphetamin an L-Lysin gebunden ist. Diese Substanz bleibt bis zur Metabolisierung inaktiv, und das aktive D-Amphetamin wird schrittweise freigesetzt. Es scheint weniger Auswirkungen auf die Stimmungslage zu haben und erreicht die Plasmaspitze später. Da das Missbrauchspotenzial dieser Substanz als gering eingeschätzt wird, wird es wahrscheinlich keiner speziellen Rezeptierung bedürfen. Es ist damit zu rechnen, dass Lisdexamphetamin-Dimesylat Ende 2007 auf den US-amerikanischen Markt kommt.

Modafinil

Modafinil zeigt weder zu Methylphenidat noch zu Amphetamin eine chemische Verwandschaft. Es ist zur Behandlung der Narkolepsie bei Erwachsenen erhältlich. In

Studien hat es sich bei Kindern als gut verträgliches und gut wirksames Medikament zu Behandlung der ADHS erwiesen (Biederman et al. 2006). Günstig ist, dass eine Einmalgabe am Tag ausreichend ist.

Weitere Substanzen

Pemolin ist strukturell von Methylphenidat verschieden, entfaltet aber ähnliche klinische Wirkungen. Der Vorteil liegt in einer längeren Wirkdauer. Wegen schwer wiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (bis hin zum akuten Leberversagen) durfte es nur noch unter besonderen Vorsichtsmaßregeln von einem Kinder- und Jugendpsychiater verordnet werden (Safer et al. 2001). Seit März 2006 wird Pemolin in Deutschland nicht mehr vertrieben. **Amfetaminil** war in den Ländern des früheren Ostblocks das einzige verfügbare Stimulans. Es ist ebenso wie **Fenetyllin** in Folge einer ausgebliebenen Nachzulassung nicht mehr verfügbar.

56.3.2 Atomoxetin

Atomoxetin ist ein **selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer** (SNRI), der zur Behandlung der ADHS bei Kindern, Jugendlichen und in den USA bei Erwachsenen zugelassen ist. Zur Wirksamkeit liegen bei Kindern vier, bei Erwachsenen drei kontrollierte Studien vor. Die Wirksamkeit war der von Methylphenidat vergleichbar, die Substanz zeigte auch bei den Probanden Effekte, die nicht auf Methylphenidat angesprochen haben hatten. Atomoxetin beeinflusst nicht wie die Stimulanzien direkt das dopaminerge System, verursacht aber einen sekundären Anstieg des Dopamins im präfrontalen Kortex (Stahl 2003). Atomoxetin wird über das Cytochrom-P-2D6-System in der Leber metabolisiert; aus diesem Grund kann die erforderliche Dosis sehr unterschiedlich sein. Die empfohlene Zieldosis liegt bei 1,2 mg/kg Körpergewicht. Eine einmalige Gabe pro Tag ist möglich. Klinische Erfahrungen in der Praxis werden den Stellenwert dieser Substanz noch definieren. Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jungendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie empfiehlt in ihren Leitlinien Atomoxetin bei ADHS mit komorbider Angst- oder Tic-Störung als Medikament der ersten Wahl. Mögliche unerwünschte Wirkungen können verminderter Appetit, Übelkeit, Schlafstörungen und ein leichter Anstieg von Puls und Blutdruck sein. Atomoxetin zeigt einen verzögerten Wirkeintritt, die klinische Effektivität kann meist erst nach zwei Wochen Therapie beurteilt werden.

56.3.3 Antidepressiva

Antidepressiva (Tab. 56.2) haben in der Kinder- und Jugendpsychiatrie verschiedene **Indikationen**. Neben der Behandlung depressiver Erkrankungen werden diese Substanzen eingesetzt auch bei
- Angstsyndromen,
- Zwangssyndromen,
- Essstörungen,
- posttraumatischen Belastungsstörungen sowie bei
- Parasomnien und Enuresis (v. a. Imipramin und Clomipramin).

Tab. 56.2. Antidepressiva

Medikament	Starterdosis	Dosisbereich pro Tag	Wissenschaftliche Dokumentation
Imipramin	10 mg	10–50 mg	++
Clomipramin	10 mg	75–150 mg	++
Citalopram	10 mg	10–60 mg	+
Escitalopram	5 mg	10–30 mg	(+)
Fluoxetin	5 mg	20–60 mg	++
Fluvoxamin	25 mg	75–150 mg	++
Paroxetin	10 mg	20–60 mg	+
Sertralin	25 mg	50–150 mg	+
Mirtazepin	15 mg	15–45 mg	(+)
Venlafaxin	37,5 mg	75–150 mg	(+)
Bupropion	100 mg	100–250 mg	+

++ gut, + befriedigend, (+) noch nicht ausreichend

Aktuell wiederholt sich in der Kinder- und Jugendpsychiatrie eine Diskussion, die zu Beginn der 1990-er Jahre bereits in der Allgemeinen Psychiatrie geführt wurde. Es wird befürchtet, dass die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), aber auch Venlafaxin, die **Rate suizidaler Impulse** (*suicidal ideation*) erhöhen könnten. Diese Befürchtungen stützen sich insbesondere auf nicht publizierte Daten. Nach einer Warnung der *British Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) im Sommer 2003 haben, ähnlich einem Dominoeffekt, in verschiedenen Ländern ähnliche Institutionen vergleichbare Warnungen herausgegeben.

Natürlich müssen die Warnungen ernst genommen werden. Die Empfehlungen zum vorsichtigen Einsatz, die insbesondere bei Paroxetin und Velafaxin berechtigt sind, dürfen nicht pauschal und ohne kritische Einzelanalyse auf alle modernen Antidepressiva übertragen werden. Zumindest **Fluoxetin** konnte seine Wirkung bei Kindern und Jugendlichen gut belegen, ohne dass mit einer signifikant erhöhten Suizidalität zu rechnen ist. In Europa ist diese Substanz zur Depressionsbehandlung bei Kindern ab 8 Jahren zugelassen. In der TADS-Studie (*Treatment of Adolescents with Depression Study*) war die Therapie mit Fluoxetin der kognitiven Verhaltenstherapie deutlich überlegen, wobei letztere sich kaum von Plazebo unterschied.

Box

Aufgrund der internationalen wissenschaftlichen Datenlage, aber auch aus der klinischen Erfahrung steht zu befürchten, dass der Nutzen moderner Antidepressiva unterschätzt wird und deren Risiko überschätzt (Brent 2004; Trott u. Oehler 2006). Es muss dabei bedacht werden, dass es bislang zu diesen Präparaten keine medikamentösen und auch keine psychotherapeutischen Alternativen gibt.

Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (TZA) wurden schon bald nach ihrer Einführung auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Es liegen zwar viele Erfahrungen, aber keine ausreichenden Studiendaten vor. Unbestritten ist der Einsatz von **Imipramin** und **Clomipramin** bei Parasomnien wie Pavor nocturnus und Somnambulismus sowie Enuresis nocturna (Ryan 1990). Die Datenlage bezüglich der Therapie depressiver Störungen ist widersprüchlich (Geller et al. 1999). In kontrollierten Studien haben sich TZA bei Kindern und Jugendlichen Plazebo gegenüber nicht als signifikant überlegen gezeigt; dies könnte jedoch auch auf methodische Probleme der Evaluation in diesem Lebensalter zurückzuführen sein. Clomipramin hat sich bei der Behandlung von Zwangsstörungen bei jungen Patienten sehr bewährt (Flament et al.1985).

In den USA werden TZA, v. a. Desipramin, auch zur Behandlung der ADHS eingesetzt, wenngleich die Datenlage nicht wirklich überzeugend ist und das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig. In Europa wird diese Therapie kaum angewendet.

Die Berichte von plötzlichen Todesfällen aufgrund von Herzversagen unter TZA bei Kindern und Jugendlichen geben zur Sorge Anlass. Auch wenn konstatiert werden muss, dass diese Fälle nicht gut dokumentiert sind und die Zwischenfälle unter Dosen auftraten, die in Europa unüblich sind, sollte die Verordnung mit der gebotenen **Vorsicht** erfolgen (Gutgesell et al. 1999).

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

SSRI sind in der Kinder- und Jugendpsychiatrie die am häufigsten eingesetzten Antidepressiva. Die Datenlage ist deutlich besser als bei den herkömmlichen Substanzen, wenngleich auch hier noch Forschungsbedarf besteht. In der letzten Dekade wurden diese Substanzen Kindern und Jugendlichen sehr häufig verordnet, was nicht nur an der guten Wirksamkeit liegt, sondern auch auf die gute Verträglichkeit zurückzuführen ist (Heiser u. Remschmidt 2002). Die meisten Erfahrungen liegen mit **Fluoxetin** vor, das sich bei der Behandlung depressiver Syndrome bei Kindern und Jugendlichen bewährt hat (Kratochvil et al 2006). Der einzige, auch in Deutschland für Patienten ab 8 Jahre zugelassene SSRI ist **Fluvoxamin**, allerdings nur mit der Indikation Zwangsstörung. Zu den übrigen SSRI wie Citalopram, Escitalopram, Paroxetin und Sertralin liegen ebenfalls Studien vor, die allerdings nicht ganz so eindeutige Resultate zeigen. Problematisch ist v. a. bei Paroxetin die nichtlineare Pharmakokinetik bei jungen Patienten (Findling et al. 1999).

Fluoxetin hat sich auch in der Behandlung von Angststörungen bei Kindern als wirksam erwiesen (Birmaher et al. 2003); in den USA und in Europa ist es inzwischen zur Behandlung depressiver Störungen bei Kindern ab 8 Jahren zugelassen.

Weitere Substanzen

Zu anderen neuen Antidepressiva wie Mirtazapin (Mrakotsky et al. 2007) und Venlafaxin (Emslie et al. 2007) ist die Datenlage noch nicht ausreichend, um eine klare Stellungnahme zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen abzugeben.

Reboxetin, das eine große strukturelle Ähnlichkeit mit Atomoxetin aufweist, hat in einer offenen Studie gute therapeutische Effekte bei Kindern und Jugendlichen gezeigt, die auf eine Methylphenidat-Therapie nicht ausreichend ansprachen (Ratner et al. 2005).

Zu dem atypischen Antidepressivum **Bupropionhydrochlorid** (Elontril) liegen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie Erfahrungen vor. Kontrollierte Studien bei depressiven Störungen in diesem Altersbereich fehlen, der Einsatz bei ADHS, v. a. bei begleitender affektiver Störung, Substanzmissbrauch oder Störung des Sozialverhaltens ist recht gut untersucht (Spencer 2004).

56.3.4 Medikamente zur Phasenprophylaxe

Bipolare Störungen zeigen ihre Erstmanifestation häufig im zweiten Lebensjahrzehnt, in dem die Persönlichkeitsentwicklung noch nicht abgeschlossen ist. Eine solche Krankheit in dieser sensiblen Altersphase stellt ein erhebliches Risiko für die Patienten dar. Ein wirksames Verhindern von Krankheitsphasen ermöglicht es den jungen Patienten, altersspezifische Entwicklungsaufgaben zu bewältigen und so die soziale Integration anzubahnen.

Eine Übersicht über die gängigen Phasenprophylaktika gibt Tab. 56.3.

Lithium

Ähnlich wie im Erwachsenen- liegen auch im Jugendalter die meisten Erfahrungen mit Lithiumsalzen vor. Die Verträglichkeit von Lithium ist auch bei sehr jungen Patienten belegt (Hagino et al. 1995). Von der FDA ist diese Substanz zur Behandlung bipolarer Störungen ab 12 Jahren zugelassen. Die Verteilung und Elimination ist ähnlich der bei Erwachsenen (Malone et al. 1995).

Tab. 56.3. Phasenprophylaktika

Medikament	Starterdosis	Dosisbereich pro Tag	Wissenschaftliche Dokumentation
Lithiumacetat	500 mg	Nach Plasmaspiegel	+
Lithiumcarbonat	200 mg	1200 mg in 2 Dosen (nach Plasmaspiegel)	++
Valproat	300 mg	1200–1800 mg in 2 Dosen	++
Carbamazepin	200 mg	100–1200 mg (nach Plasmaspiegel)	++

++ sehr gut, + gut

Episodische, impulsive unkontrollierte aggressive Ausbrüche sind ebenfalls eine Indikation zur Lithiumtherapie bei Kindern und Jugendlichen (Campbell et al. 1995; Vetro et al. 1985).

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva wie **Carbamazepin** und **Valproat** haben inzwischen in der Phasenprophylaxe bipolarer Psychosen bei Jugendlichen einen hohen Stellenwert. Bei beiden Substanzen liegen reichlich pharmakokinetische Daten durch den Einsatz als Antikonvulsivum vor, beide haben sich in der Allgemeinen Psychiatrie als *mood stabilizer* bewährt. Die **Kombination von Carbamazepin und Lithium** kann die phasenprophylaktische Wirkung erhöhen, Valproat hat sich auch zur Behandlung aggressiver Durchbrüche bei Kindern und Jugendlichen bewährt (Donovan et al. 2000). In einer Vergleichsstudie zur Wirkstärke von Lithium, Valproat und Carbamazepin bei Kindern und Jugendlichen mit bipolaren Störungen war Valproat Lithium leicht überlegen (Kowatch et al. 2000). Neuere Antikonvulsiva wie **Gabapentin** (McDonald et al. 2002) und **Lamotrigin** (Chang et al. 2006; Ginsberg 2006) scheinen auch bei jungen Patienten eine rezidivprophylaktische Wirkung zu haben. Bei Valproat muss die Lebertoxizität bedacht werden, die bei Kindern unter 3 Jahren und bei solchen mit geistiger Behinderung und Polytherapie häufiger zu beobachten ist.

56.3.5 Antipsychotika

Antipsychotika (Tab. 56.4) sind eine sehr heterogene Gruppe von Medikamenten und haben in der Kinder- und Jugendpsychiatrie verschiedene **Indikationen.** Außer zur Behandlung von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis werden sie eingesetzt

- bei Tic-Störung und Tourette-Syndrom,
- bei aggressivem und autoaggressivem Verhalten,
- zur Rezidivprophylaxe bei bipolaren Psychosen,
- zur Reduktion von Stereotypien und Verhaltensstörungen bei autistischen und bei geistig behinderten Patienten sowie
- zur Sedierung.

Sedierung

Zur Sedierung eignen sich die so genannten niederpotenten Antipsychotika wie **Chlorprotixen**, **Melperon** (Zulassung ab 12 Jahren) und **Pipamperon.**

Verhaltensstörungen

Zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei geistig behinderten Patienten ist **Risperidon** ab dem 5. Lebensjahr zugelassen (Aman et al. 2002; Buitelaar et al. 2001). Gute Erfahrungen liegen bei diesen Patienten auch mit **Zuclopenthixol** insbesondere zur Behandlung aggressiver Impulsdurchbrüche vor (Häßler 1998). Bei Kindern mit Autismus und schweren Verhaltensproblemen ist Risperidon aktuell das Mittel der ersten Wahl (McCracken et al. 2002), das auch bei langfristiger Therapie bei jungen Patienten nicht zu Störungen der normalen Entwicklung führt (Dunbar et al. 2004). **Quetiapin** hat sich ebenfalls bei der Behandlung aggressiver Verhaltensstörungen bewährt (Findling et al. 2007; Barzman et al. 2006).

Tics und Tourette-Störungen

Tics und Tourette-Störungen, die am Ende des ersten und zu Beginn des zweiten Lebensjahrzehnts erstmals auftreten, können mit **Risperidon** behandelt werden. In Europa ist das Mittel der ersten Wahl **Tiaprid**, über das Jahrzehnte lange Erfahrungen in der Behandlung von Kindern und

Tab. 56.4. Antipsychotika

Medikament	Starterdosis	Dosisbereich pro Tag	Wissenschaftliche Dokumentation
Amisulprid	50 mg	200–800 mg	(+)
Aripiprazol	2,5–5 mg/d		–
Clozapin	12,5 mg 2 × täglich	50–600 mg	++
Olanzapin	2,5–5 mg/d	5–20 mg	+
Quetiapin	25–50 mg 2 × täglich	250–800 mg	+
Risperidon	0,25–0,5 mg/d	1–6 mg	+++
Ziprasidon	20 mg/d	80–160 mg	(+)

+++ sehr gut, ++ gut, + befriedigend, (+) mäßig, – nicht ausreichend

Jugendlichen vorliegen (Roessner et al. 2004). Die Hersteller haben bei dieser Indikation keine Nachzulassung beantragt, sodass diese bewährte und wirksame Behandlungsmethode offiziell einen *off-label use* darstellt. Aufgrund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen zur Behandlung von Tic-Störungen und des Tourette-Syndroms nur **Tiaprid** und **Risperidon** in Frage, Erfahrungen liegen auch mit **Quetiapin** vor (Copur et al. 2007).

Bipolare Psychosen

Zur Behandlung bipolarer Psychosen liegt im Erwachsenenalter eine Zulassung für **Olanzapin** vor, im Kindes- und Jugendalter sind Studien hierzu im Gange.

Schizophrene Psychosen

Konventionelle Antipsychotika

Die konventionellen Antipsychotika haben sich in der Behandlung schizophrener Psychosen mit frühem und sehr frühem Krankheitsbeginn nicht bewährt (Trott et al. 1999) und zeigen weitaus mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei jungen als bei erwachsenen Patienten (Remschmidt et al. 2000). Problematisch ist, dass bei jungen Patienten mit schizophrenen Störungen zwischen der Erstmanifestation der Krankheitssymptome und dem Beginn der Behandlung durchschnittlich drei Jahre liegen (Schaeffer u. Ross 2002). Neben der etwas unterschiedlichen klinischen Symptomatik und dem meist schleichenden Verlauf scheint auch die Tatsache, dass konventionelle Antipsychotika weniger Wirkungen und mehr unerwünschte Wirkungen haben, die Ursache für das zögerliche Vorgehen bei der Behandlung zu sein.

Atypische Antipsychotika

Es gibt eindeutige Hinweise dafür, dass die **atypischen Antipsychotika** für die Behandlung von Psychosen mit frühem Krankheitsbeginn eindeutige Vorteile haben, auch wenn i. d. R. kontrollierte Studien fehlen. Für **Clozapin** konnte im Vergleich zu Haloperidol in einer kontrollierten Studie eine Überlegenheit belegt werden, **Risperidon** hat sich in offenen Studien als vorteilhaft erwiesen, was auch bei **Quetiapin** zutrifft. Beim **Olanzapin** sind aktuell kontrollierte Studien bei Kindern und Jugendlichen in Gang. Zu Aripiprazol und Ziprasidon sind bislang keine Daten für das Kindes- und Jugendalter publiziert worden.

Der generelle Vorteil der atypischen Antipsychotika liegt v. a. in der deutlich besseren Verträglichkeit. Junge Patienten neigen früher und stärker zu Dyskinesien, da die Dichte der D_2-Rezeptoren erst im Laufe der Entwicklung abnimmt. Es ist in Bezug auf Verträglichkeit und Compliance günstig, dass die atypischen Antipsychotika, insbesondere Clozapin, Olanzapin und Quetiapin, eine deutlich geringere Dyskinesierate aufweisen. Auch ist bei Kindern und Jugendlichen das Auftreten einer Hyperprolaktinämie häufiger. Von den atypischen Antipsychotika führt lediglich Risperidon zu einem signifikanten dosisabhängigen Anstieg des Prolaktins, der sich, ähnlich wie auch bei Olanzapin und Ziprasidon, nach einigen Wochen normalisiert. **Aripiprazol**, Clozapin und Quetiapin zeigen diesen Anstieg nicht.

Die **Gewichtszunahme**, besonders ausgeprägt unter Clozapin und Olanzapin, kann zu internistischen Komplikationen (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ II) und zur Schlafapnoe führen. Aripiprazol und Ziprasidon scheinen am wenigsten das Gewicht zu beeinflussen.

Bei Clozapin wird die Häufigkeit des Auftretens einer **Agranulozytose** mit 1–2% angegeben, wobei es keine Unterschiede zwischen erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen gibt. Das höchste Risiko besteht in den ersten 3–6 Monaten der Behandlung, weshalb in dieser Zeit wöchentliche Blutbildkontrollen empfohlen werden.

Die **Sedierung** ist insbesondere bei jungen Patienten lästig, da die Lern- und Leistungsfähigkeit negativ beeinflusst werden. Sie ist am ausgeprägtesten bei Clozapin, gefolgt von Quetiapin und Olanzapin, mäßig bei Risperidon und am geringsten bei Ziprasidon und Aripiprazol. In der Regel ist die Sedierung zu Beginn der Behandlung am ausgeprägtesten und verliert sich mit der Zeit.

Eine **QTc-Zeit-Verlängerung** tritt durch die Wirkung auf die kardialen Kaliumkanäle mehr oder weniger bei allen Antipsychotika auf. Die Studienlage bei Kindern und Jugendlichen ist diesbezüglich schlecht (Labellarte et al. 2003).

Box

Die US-amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (Jensen et al. 2007) empfehlen für die Behandlung schizophrener Psychosen auch bei Kindern und Jugendlichen atypische Antipsychotika, auch wenn sie noch keine Zulassung für diesen Altersbereich haben, weil die Vorteile in Bezug auf Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil und Gesamtbehandlungskosten erheblich sind. Beim Einsatz dieser Substanzen bei Kindern und Jugendlichen sind sorgfältige Untersuchungen und deren Dokumentation erforderlich.

Auf Basis einer Konsensuskonferenz wurden für das Kindes- und Jugendalter **Dosierungsleitlinien** publiziert (Kane et al. 2003).

Vor Beginn der Behandlung mit atypischen Antipsychotika sollten das Blutbild (großes Blutbild bei Clozapin), bei Ziprasidon die Elektrolyte, die Leber- und Nierenfunktionsparameter, ein Schwangerschaftstest sowie ein Drogenscreening im Urin, der Prolaktinspiegel und der Nüchternblutzucker bestimmt werden; bei Verdacht auf eine organische Genese auch die Schilddrüsenfunkti-

onswerte sowie Caeruloplasmin. Vor allem bei Clozapin sollte ein EEG abgeleitet werden, in jedem Fall ein EKG, wobei die QTc-Zeit nicht über 460 ms liegen sollte. Schon vor dem Einsatz der Antipsychotika sollten Fragebogen zur Beurteilung von Bewegungsstörungen wie AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) oder SAS (Sipson-Angus-Skala) eingesetzt werden, was nach sechs Monaten Therapie wiederholt werden sollte. Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Gewicht, Größe, Blutdruck, Herzfrequenz, Leberwerte, Lipide und Blutzucker kontrolliert werden.

Die **Zieldosen** unterscheiden sich im Kindes- und Jugendalter nicht vom Erwachsenenalter. Es empfiehlt sich, mit niedrigen Dosen zu beginnen und allmählich die Dosis zu steigern, bis ein befriedigender Therapieerfolg zu verzeichnen ist.

56.3.6 Anxiolytika

Zur Reduktion von Angstzuständen bei Kindern und Jugendlichen kommen verschiedene Substanzen zum Einsatz. Zur Akutintervention werden Benzodiazepine mit langsamer Anflutung, niederpotente Antipsychotika wie Melperon und Pipamperon, Antihistaminika wie Hydroxyzin und Doxylamin, sedierende Antidepressiva wie Doxepin, Amitryptilin und Trimipramin, Opipramol (zugelassen ab 6 Jahren) sowie β-Blocker verwendet. Die wissenschaftliche Dokumentation dieser Substanzen ist sehr unterschiedlich.

Benzodiazepine

Einen Überblick über die bei jungen Patienten zugelassenen Benzodiazepine gibt Tab. 56.5.

Erfahrungen liegen auch mit **Alprazolam** bei Pavor nocturnus (Cameron u. Thyer 1985) und Angststörungen (Simeon et al. 1992) sowie mit **Clonazepam** bei der Panikstörung (Kutcher u. McKenzie 1988) und bei Angststörungen (Graae et al. 1994) vor.

Tab. 56.5. Benzodiazepine mit Zulassungen bei Kindern und Jugendlichen

Präparat	Alter	Dosis
Chlordiazepoxid	Ab 6 Jahre	Max. 30 mg/d
Diazepam	Ab 6 Monate	0,5–2 mg/d, 1–6 mg/d Säuglings- bzw. Kleinkindalter 6–10 mg/d Kinder und Jugendliche
Lorazepam	Ab 12 Jahre	1–6 mg/d
Oxazepam	Ab 6 Jahre	Max. 30 mg/d

Midazolam hat sich als Kurzanästhetikum bei ärztlichen (z. B. zahnärztlichen) Eingriffen bei Kindern bewährt (Averly et al. 2004).

Box

Es muss festgehalten werden, dass die pharmakokinetischen Daten für die Benzodiazepine noch nicht ausreichend sind. Die antikonvulsive Wirkung dieser Substanzen hat sich bewährt und wird im klinischen Alltag häufig genutzt. Die Indikationen für Behandlungen bei Kindern und Jugendlichen sind noch nicht etabliert. Benzodiazepine sollten nur **kurzzeitig** zur Behandlung situativer Ängste gegeben werden, zur Therapie von Angsterkrankungen sind sie nicht geeignet.

β-Blocker

β-Blocker reduzieren die peripheren autonomen, nicht aber die emotionalen Symptome der Angst. Sie sind deutlich schwächer wirksam als die Benzodiazepine und interagieren mit vielen anderen Pharmaka. Die Datenlage ist nicht befriedigend, allenfalls bei der Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung (Premont 2004) und der Migräne (Vasconcellos 2003) liegen Erfahrungen vor.

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

SSRI sind die Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von Angststörungen bei Kindern und Jugendlichen. Die Datenlage für diese Altersgruppe ist zufriedenstellend, das Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil ist günstig (▶ 56.3.3).

Buspiron

Buspiron, das pharmakologisch nicht mit Benzodiazepinen und Barbituraten verwandt ist, ist zur Behandlung akuter und chronischer Angstzustände geeignet, es liegen jedoch für Kinder und Jugendliche keine kontrollierten Studien vor (Salazar et al. 2001).

56.3.7 Nootropika

Diese Substanzgruppe ist sehr heterogen und zeigt auch sehr unterschiedliche Wirkmechanismen. Nicht zuletzt deshalb sind die verfügbaren Studien kaum vergleichbar, da sehr unterschiedliche Zielsymptome untersucht wurden. Für das Kindes- und Jugendalter sind in Deutschland nur Piracetam und Meclofenoxat zugelassen.

Piracetam scheint bei intellektuell nicht retardierten Kindern mit Lese-Rechtschreib-Störung die Effekte einer spezifischen Übungstherapie zu verbessern (Wilsher u. Taylor 1994). Als Dosierung werden 2 × täglich 1800 mg empfohlen. **Meclofenoxat** hat eine Zulassung zur Behandlung von Leistungs- und Verhaltensstörungen infolge von

Hirnschädigungen bei antriebsgeminderten Kindern und Jugendlichen. Bei Schulkindern werden morgens und mittags 100–400 mg, bei Jugendlichen 300–600 mg empfohlen. Es gibt wenig wissenschaftliche Dokumentation.

56.3.8 Phytopharmaka

Pflanzliche Arzneimittel erfreuen sich in Deutschland in der Tradition der »Romantischen Medizin« einer großen Akzeptanz und Beliebtheit, wenngleich die wissenschaftliche Fundierung in Bezug auf Wirkungen und Nebenwirkungen unbefriedigend ist.

Baldrianwurzel, Hopfen und Melisse sind als Substanzen verbreitet, zum großen Teil sind sie noch nicht einmal apothekenpflichtig. Studien bei Kindern und Jugendlichen fehlen. *Gingko biloba* hat in einer offenen Studie bei Kindern mit ADHS positive Effekte gezeigt (Lyon et al. 2001), Johanniskraut bei depressiven Jugendlichen (Findling et al. 2003). Die Verordnungshäufigkeit kontrastiert mit der schmalen Datenbasis.

56.3.9 Sonstige Substanzen

Clonidin und Guanfacin

Clonidin und Guanfacin, ursprünglich Medikamente zur Behandlung der Hypertonie, werden insbesondere in den USA bei einer Vielzahl psychiatrischer Erkrankungen wie ADHS, Tourette-Syndrom, Angststörungen und aggressive Durchbrüche verordnet. Wegen der nicht unerheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen hat es in Europa nur geringe Verbreitung gefunden. Insbesondere beim ADHS mit komorbider Tic-Störung kann es eine Therapieoption sein. Die sedierenden Eigenschaften können Konzentrationsprobleme verursachen, daneben kann es zur Senkung von Puls und Blutdruck kommen, des Weiteren zu Mundtrockenheit, depressiven Verstimmungen und Verwirrtheit. Lang dauernde Nebenwirkungen sind nicht beschrieben. Clonidin ist eine kurz wirksame Substanz mit einer Halbwertszeit von 5,5 h. Es sollte sehr vorsichtig eindosiert werden, die Zieldosis liegt zwischen 3–10 µg/kg, verteilt auf 2–3 Gaben (Connor et al. 1999). Guanfacin hat ein ähnliches Wirkspektrum, ist aber weniger sedierend und verfügt über eine längere Wirkdauer.

56

Desmopressin

Desmopressin, eine Modifikation des physiologischen antidiuretischen Hormons, wird zur Behandlung der Enuresis nocturna eingesetzt (von Gontard u. Lehmkuhl 1996). Ausgehend von der Hypothese eines verminderten nächtlichen Anstiegs der ADH-Ausschüttung wird diese Behandlung in den letzten Jahren sehr propagiert. Der Wirkmechanismus dieser Substanz bei dieser Indikation ist noch unklar.

Melatonin

Melatonin ist in Deutschland offiziell nicht »verkehrsfähig«, aber problemlos als »Nahrungsergänzungsmittel« zu erhalten. Es liegen zu Kindern mit neuropsychiatrischen Erkrankungen zahlreiche Untersuchungen und Fallberichte vor, die für eine Besserung chronischer Schlafstörungen sprechen (Weiss et al. 2006). In einer kontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit bei Schlafstörungen bei 62 Kindern im Alter von 6–12 Jahren gut belegt werden. Die Dosis lag bei 5 mg abends, die Verträglichkeit wird als sehr gut beschrieben. Speziell bei Kindern mit ADHS und Schlafstörungen scheint Melatonin günstige Wirkungen zu entfalten (van der Heijden et al. 2007).

Natriumoxybat

Natriumoxybat oder γ-Hydroxybuttersäure ist ein natürlich vorkommender Neurotransmitter. Therapeutisch findet diese Substanz Einsatz bei der Behandlung der **Narkolepsie**. In einer offenen Studie bei acht Kindern mit schwerer Narkolepsie mit Kataplexie hat sich diese Substanz als wirksam erwiesen (Murali u. Kotagal 2006).

Opiatantagonisten

Opiatantagonisten werden bei der Behandlung von selbstverletzendem Verhalten bei Kindern mit tief greifenden Entwicklungsstörungen verwendet. In verschiedenen kontrollierten Studien, allerdings mit sehr kleiner Fallzahl, konnte eine Reduktion der Autoaggressionen beobachtet werden (Riddle et al. 1999). Auch bei autistischen Kindern wurde unter **Naltrexon** eine Verbesserung einiger autistischer Symptome wie sozialer Rückzug, Stereotypien und gestörte Sprachproduktion beschrieben (Campbell et al. 1993)

Oxybutinin, Propiverin und Tolterodin

Oxybutinin, ein Parasympatholytikum, vermindert die Detrusorhyperaktivität bei idiopathischer Dranginkontinenz. Bei Kindern zwischen 6 und 8 Jahren wird morgens ein Viertel einer Tablette à 5 mg, bei Kindern über 8 Jahren die Hälfte einer Tablette à 5 mg als Initialdosis empfohlen. **Propiverin**, ein Anticholinergikum, reduziert durch seine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur der Harnblase die Detrusorkontraktion. Indikationen sind Drang- und Stressinkontinenz und Pollakisurie. Bei Kindern beträgt die empfohlene Dosis 2 × täglich 0,4 mg/kg Körpergewicht. **Tolterodin** wirkt ähnlich wie Oxybutinin, hat jedoch deutlich weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen und ist als Retard-Präparat erhältlich. Offene Studien bei Kindern zeigten positive klinische Effekte bei guter Verträglichkeit (Raes et al. 2004).

Literatur

Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL (2002) Double blind, placebo controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. Am J Psychiatry 159(8): 1337–1346

Arnold LE (2000) Methylphenidate vs. amphetamine: comparative review. J Attention Disord 3(4): 200–211

Averly PA, Lane I, Sykes J, Girdler NM, Steen N, Bond S (2004) An RCT pilot study to test the effects of intravenous midazolam as a conscious sedation technique for anxious children requiring dental treatment – an alternative to general anaesthesia. Br Dent J 197: 553–558

Barkley RA, Fisher M, Smallish I, Fletcher K (2003) Does treatment of attention deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to later drug use/abuse? A 13 year prospective study. Pediatrics 111: 97–109

Barzman DH, DelBello MP, Adler CM, Stanford KE, Strakowski SM (2006) The efficacy and tolerability of quetiapine versus divalprolex for the treatment of impulsivity and reactive aggression in adolescents with co-occurring bipolar disorder and disruptive behavior disorder(s). J Child Adolesc Psychopharmacol 16(6): 665–670

Bradley C (1937) The behavior of children receiving benzedrine. Am J Psychiatry 94: 577–585

Brent DA (2004) Antidepressants and pediatric depression – The risk of doing nothing. N Engl J Med 551(16): 1598–1601

Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Plunkett EA, Gifford J, Spencer T (2003) Growth deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development, and treatment. Pediatrics 111: 1010–1016

Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Boellner SW, Earl CQ, Lopez FA; Modafinil Study Group (2006) A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double blind, and placebo controlled study. J Clin Psychiatry 67(5): 727–735

Birmaher B, Axelson DA, Monk K et al (2003) Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42(4): 415–423

Brown RT, Amler RW, Freeman WS et al and the Commitee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (2005) Treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: overview of evidence. Pediatrics 115: 749–757

Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman CTM (2001) A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. J Clin Psychiatry 62(4): 239–248

Cameron OG, Thyer BA (1985) Treatment of pavor nocturnus with alprazolam. J Clin Psychiatry 46(11): 504

Campbell M, Andersen LT, Small AM (1993) Naltrexon in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 32(6): 1283–1291

Campbell M, Kafantaris V, Cueva JE (1995) An update on the use of lithium carbonate in aggressive children and adolescents with conduct disorder. Psychopharmacol Bull 31: 93–102

Chang K, Saxena K, Howe M (2006) An open label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45(3): 298–304

Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM (1999) A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38(12): 1551–1559

Copur M, Arpaci B, Demir T, Narin H (2007) Clinical effectiveness of quetiapin in children and adolescents with Tourette Syndrome: a retrospective case-note survey. Clin Drug Investig 27(2): 123–130

Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV et al (2000) Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double blind placebo controlled crossover design. Am J Psychiatry 157: 818–820

Dunbar F, Kusumakar V, Daneman D, Schulz M (2004) Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. Am J Psychiatry 161(5): 918–920

Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C (2003) ADHS im Erwachsenenalter. Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. Nervenarzt 74(10): 939–946

Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, Kunz NR, Li Y (2007) Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. J Am Acad Child Adolesc Psychitry 46(4): 479–488

Fegert J (2006) Stellungnahme zu fraglichen kardialen Risiken der Stimulanziengabe. Forum für Kinder-und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie 16(1): 3–7

Findling RL, Reed MD, Myers C et al (1999) Paroxetine pharmacokinetics in depressed children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38(8): 952–959

Findling Rl, McNamara NK, O`Riordan MA, Reed MD, Demeter CA, Branicky LA, Blumer JL (2003) An open-label study of St. John`s wort in juvenile depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42(8): 908–914

Findling R, Reimherr JM, McClellan JM et al (2004) Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents. J Clin Psychiatry 65(Suppl): 3–44

Findling RL, Reed MD, O`Riordan MA, Demeter CA, Stansbrey RJ, McNamara NK (2007) A 26 week open label study of quetiapine in children with conduct disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 17(1): 1–9

Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Sceery W, Kilts C, Mellstrom B, Linnoila M (1985) Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study. Arch Gen Psychiatry 42: 977–983

Geller B, Reising D, Leonard HL, Riddle MA, Walsh BT (1999) Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38(5): 513–516

Gerlach M, Banaschewski T, Warnke A, Rothenberger A (2003) Ist ein Parkinson-Syndrom als Spätfolge einer Methylphenidatbehandlung im Kindesalter möglich? Nervenheilkunde 22: 80–84

Ginsberg LD (2006) A retrospective analysis of changing from alternative agents to carbamazepine extended release capsules in bipolar disorder. Ann Clin Psychiatry 18(Suppl 1): 31–34

Graee F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG (1994) Clonazepam in childhood anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33: 372–376

Gutgesell H, Atkins D, Barst R et al (1999) AHA scientific statement: cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38(8): 1047–1050

Häßler F (1998) Psychopharmakotherapie bei geistig Behinderten. Psychopharmakotherapie 5: 76–80

Hagino OR, Weller EB, Weller RA, Washing D, Fristad MA, Kontras SB (1995) Untoward effects of lithium treatment in children aged four through six years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 34: 1584–1590

Heger S, Trott GE, Meusers M et al (2006) Umstellung von einem unretardierten auf ein retardiertes Methylphenidatpräparat: Eine multizentrische offene Studie an Kindern mit ADHS. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 43(4): 257–265

Heiser P, Remschmidt H (2002) Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und die neueren Antidepressivasubstanzen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Z Kinder Jugendpsychiatr 30(3): 173–183

Huss M, Lehmkuhl U (2002) Sind mit Methylphenidat therapierte Menschen einem erhöhten Missbrauchs- und Abhängigkeitsrisiko ausgesetzt? Forschungsbericht an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über die Ergebnisse der multizentrischen Studie Fo2.1-68503-200 ausgeschrieben im Deutschen Ärzteblatt Nr. 30 vom 28.6.1995

Jensen PS, Garcia JA, Glied S et al (2005) Cost-effectiveness of ADHD treatments: findings from the multimodal treatment study of children with ADHD. Am J Psychiatry 162(9): 1628–1636

Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M (2007) Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics. Eur Child Adolesc Psychiatry 16(2):104–120

Kane JN, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP (2003) Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction, methods, commentary and summary. J Clin Psychiatry 54(Suppl 12): 5–19

Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ et al (2000) Divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 39(6): 713–720

Kratochvil CJ, Vitiello B, Brent D, Bostic JQ, Naylor MW (2006) Selecting an antidepressant for the treatment of pediatric depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45(3): 371–373

Krause KH, Krause J (2000) Ist Methylphenidat bei Komorbidität von Epilepsie und ADHS kontraindiziert oder nicht? Akt Neurologie 27: 72–76

Kutcher S, McKenzie S (1988) Successful clonazepam treatment of adolescents with panic disorder. J Clin Pharmacol 30(11): 1041–1048

Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA (2003) The relevance of prolonged QTc measurement to pediatric psychopharmacology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42(6): 642–650

Lyon MR, Cline JC, Totosy de Zepetnek J, Shan JJ, Pang P, Benishin C (2001) Effect of the herbal extract combination Panax quinquefolium and Gingko biloba on attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study. J Psychiatry Neurosci 26(3): 221–228

Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, White MA, Biesecker KA, Cooper TB (1995) The lithium test dose prediction method in aggressive children. Psychopharmacol Bull 31: 379–382

Mc Cracken JT (2002) Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Engl J Med 347(5): 314–321

McDonald KJ, Young LT (2002) Newer antiepileptic drugs in bipolar disorder: rationale for use and role in therapy. CNS Drugs 16(8): 549–562

Mrakotsky C, Masek B, Biederman J et al (2007) Prospective open-label pilot trial of mirtazapine in children and adolescents with social phobia. J Anxiety Disord, in press

MTA Cooperative Group (1999) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 56(12): 1073–1086

Murali H, Kotagal S (2006) Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. Sleep 29(8): 1025–1029

Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, Watson MA (2006) Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45(5): 520–526

Premont WP (2004) Childhood reactions to terrorism-induced trauma: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43(4): 381–392

Raes A, Hoebeke P, Segaert I, van Laecke E, Dehoorne J, van de Walle J (2004) Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder. Eur Urol 45(2): 240–244

Ratner S, Laor N, Bronstein Y, Weizman A, Toren P (2005) Six-week open-label Reboxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 44(5): 428–433

Remschmidt H, Henninghausen K, Clement HW, Heiser P, Schulz E (2000) Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry 9: 1–19

Riddle MA, Bernstein GA, Cook EH, Leonhard HL, March JS, Swanson JM (1999) Anxiolytics, adrenergic agents, and naltrexone. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38: 546–556

Roessner V, Banaschewski T, Rothenberger A (2004) Therapie der Tic-störungen. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 32(4): 245–263

Ryan N (1990) Heterocyclic antidepressants in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 1: 21–30

Safer DJ, Zito JM, Gardner JF (2001) Pemoline hepatotoxicity and post-marketing surveillance. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40(6): 622–629

Salazar DE, Frackiewicz EJ, Dockens R et al (2001) Pharmacokinetics and tolerability of buspirone during oral administration to children and adolescents with anxiety disorder and normal healthy adults. Clin Pharmacol 41(12): 1351–1358

Schaeffer JL, Ross RG (2002) Childhood onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41: 538–545

Schlander M (2007) Long acting medications for the hyperkinetic disorders: a note on cost-effectiveness. Eur Child Adolesc Psychiatry, in press

Simeon JG, Ferguson HB, Knott V, Roberts N, Gauthier B, Dubois C, Wiggins D (1992) Clinical, cognitive and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 31(1): 29–33

Spencer TJ (2004) ADHD treatment across the life cycle. J Clin Psychiatry 65(Suppl 3): 22–26

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O`Donell D, Griffin S (1996) Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder across the life cycle. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35: 409–432

Stahl SM (2003) Neurotransmission of cognition. Part 1: Dopamine is a hitchhiker in frontal cortex: norepinephrine transporters regulate sopamine. J Clin Psychiatry 64(1): 4–5

Trott GE (2004) Pharmakotherapeutische Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter. In: Nissen G, Fritze J, Trott GE (Hrsg) Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Urban & Fischer, München

Trott G-E, Oehler KU (2006) Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei Kindern und Jugendlichen. psychoneuro 32(5): 275–278

Trott GE, Gold-Carl H, Badura F (1999) Klinik, Verlauf und Therapie von schizophrenen Psychosen mit sehr frühem Krankheitsbeginn. In: Naber D, Müller-Spahn F (Hrsg) Leponex. Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums. Springer, Berlin Heidelberg New York

Vetro A, Scentistvangi I, Pallag L, Vargha M, Szilard J (1985) Therapeutic experience with lithium in childhood aggressivity. Pharmacopsychiatry 4: 121–127

von Gontard A, Lehmkuhl G (1996) Pharmakotherapie der Enuresis. Z Kinder Jugendpsychiatr 24: 18–33

Walitza S, Werner B, Romanos M, Warnke A, Gerlach M, Stopper H (2007) Does methylphenidate cause a cytogenetic effect in children with attention deficit hyperactivity disorder? Environ Health Perspect 115(6): 936–940

Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD (2006) Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45(5): 512–519

Wigal T, Greenhill L, Chuang S et al (2006) Safety and tolerability of mehylphenidate in preschool children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45(11): 1294–1303

Wilsher CR, Taylor EA (1994) Piracetam in developmental reading disorders: a review. Eur Child Adolesc Psychiatry 3(2): 59–71

57 Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit

Thomas F. Dielentheis und Gerhard Gründer

57.1 Überblick

Die medikamentöse Behandlung von psychischen Störungen in Schwangerschaft und Stillzeit stellt eine klinisch besonders komplexe Situation dar, die eine Gratwanderung zwischen klinischen Erfordernissen und den besonderen Risiken für Embryo bzw. Fetus und Neugeborenes bedingt. Die Bedeutung dieses Themas ergibt sich einerseits aus der relativ hohen Inzidenz psychischer Störungen in der Schwangerschaft und v. a. im Wochenbett, andererseits aus der großen Zahl von Müttern, die Psychopharmaka in diesen vulnerablen Phasen der kindlichen Entwicklung einnehmen (Altshuler et al. 1996). Eine Beeinflussung für das sich im Mutterleib befindliche Kind oder den zu stillenden Säugling durch Psychopharmaka ist zu keiner Zeit gänzlich auszuschließen, denn nahezu alle Psychopharmaka sind mit einem Molekulargewicht zwischen 250 und 400 plazentagängig (Grenzwert 600) und gehen in die Muttermilch über (Grenzwert 500) (Davids et al. 1998; Nulman et al. 2002). Prinzipiell sollte daher eine Behandlung mit Psychopharmaka – insbesondere im ersten Trimenon der Schwangerschaft – einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen und nur durchgeführt werden, wenn das mit der psychischen Störung assoziierte Risiko für Mutter und Kind das mit einer medikamentösen Behandlung verbundene Risiko überwiegt. Bei bereits bestehender Medikation muss beachtet werden, dass in vielen Fällen erhebliche Absetzeffekte in Form physischer und psychischer Symptome auftreten können (Einarson et al. 2001a). Auch wenn sich die Datenlage in Bezug auf bestimmte Medikamentengruppen wie z. B. trizyklische Antidepressiva (TZA) oder Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) im Verlauf der letzten Jahre verbessert hat, bleibt eine solche Risikoabschätzung im klinischen Alltag schwierig. Viele wichtige Fragen sind in klinischen Studien kaum adressierbar, da sich die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien aus ethischen Erwägungen verbietet.

In die Entscheidungsfindung müssen daher – soweit möglich – Patientin und Partner einbezogen werden; auch eine gynäkologische und ggf. pädiatrische Expertise sollten zu Rate gezogen werden. Ergebnisse von Aufklärungsgesprächen sowie die explorierten mütterlichen Noxen (andere Medikation, Alkohol, Nikotin, Drogen) müssen detailliert dokumentiert werden. Auf die Notwendigkeit der Reduktion dieser Noxen sollte hingewiesen werden. Einen hohen Stellenwert im Rahmen der Behandlung prä- und postnataler psychischer Störungen haben auch nach einer Entscheidung für eine primäre Psychopharmakotherapie die Entlastung der Mutter durch pflegerische Hilfen bzw. Familienhilfen sowie die begleitende Psychotherapie, wobei es für einige Verfahren, z. B. die Interpersonale Therapie (IPT), Wirksamkeitsnachweise gibt, die durch mehrere Studien belegt sind (z. B. O'Hara et al. 2000). Die Pharmakotherapie psychischer Störungen vor und nach der Entbindung unterscheidet sich grundsätzlich nicht von einer Therapie außerhalb dieser Zeiten. Unabhängig davon, ob sich eine psychische Störung in der Schwangerschaft, im Wochenbett oder in der Stillzeit manifestiert oder ob sie als Remanifestation einer vorbestehenden psychischen Störung auftritt, bleibt die psychiatrische Pharmakotherapie symptomorientiert. Kriterien zur Auswahl und Richtlinien zum Gebrauch der Medikation sind in der nachstehenden ◘ Übersicht zusammengefasst.

Bis zum heutigen Tag hat weder das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte noch die amerikanische FDA (*Food and Drug Administration*) ein Psychopharmakon zum Gebrauch während der Schwangerschaft zugelassen (Stowe et al. 1998). Im aktuellen Klassifikationssystem der FDA werden die meisten Psychopharmaka in die Kategorie »C« (adäquate Humandaten fehlen, Risiko kann nicht ausgeschlossen werden) eingeordnet. Kein Psychopharmakon ist in der Kategorie »A« (kontrollierte Studien zeigen kein Risiko) eingruppiert. Problematisch ist allerdings, dass länger erhältliche Medikamente mehr Nebenwirkungsmeldungen mit sich bringen. So werden einige trizyklische Antidepressiva in »D« (Risiko vorhanden) angesiedelt, obwohl die Datenlage dies insgesamt nicht gerechtfertigt, während Substanzen, für die keine Humandaten existieren, eine günstige Positionierung in Kategorie »B« (keine Evidenz eines Risikos bei Menschen) erhalten (Nonacs u. Cohen 2002). Ingesamt wird diese Einteilung zunehmend als fragwürdig angesehen und soll revidiert werden (Briggs et al. 2002). Bei der auf Schwangerschaft und Stillzeit bezogenen Klassifikation von Psychopharmaka in der deutschen Roten Liste fällt auf, dass selbst die Eingruppierung desselben Wirkstoffs in Abhängigkeit vom Hersteller variiert.

57.2 Risikobewertung

57.2.1 Schwangerschaft

Das von einer in der Schwangerschaft durchgeführten medikamentösen Therapie ausgehende **Risiko für das Kind** kann unterteilt werden in

- die Teratogenität (in der Normalbevölkerung bei ca. 2,0%; Davids et al. 1998),
- das Risiko direkter toxischer Wirkungen auf den Fetus (z. B. mit der Folge intrauteriner Wachstumsretardierung),
- perinatale Risiken (Frühgeburtlichkeit, Beeinflussung des Geburtsprozesses, Adaptationsschwierigkeiten durch Entzug oder Nebenwirkungen der Medikation) und

Kriterien zur Auswahl und Richtlinien zum Gebrauch von Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit

- Einbeziehen der Patientin und des Partners; Erläuterung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses von Medikation vs. unbehandelte Erkrankung
- Psychotherapie, pflegerische Hilfen sowie Schlafentzug und Lichttherapie erwägen
- Psychopharmaka nur bei dringender Notwendigkeit, gemessen an der Schwere der mütterlichen Erkrankung
- Wahl gut untersuchter Medikamente, mit möglichst wenig widersprüchlichen Daten hinsichtlich ihres Gebrauchs in Schwangerschaft und Stillzeit
- Gebrauch eines Medikaments, auf das früher angesprochen wurde; möglichst kein Gebrauch neuer Medikamente
- Monotherapie
- Möglichst geringe, aber noch wirksame, Dosis – eine partielle Behandlung ist meist nicht sinnvoll
- Medikamente mit günstigem Rezeptorprofil, insbesondere keine anticholinergen Wirkungen
- Nebenwirkungsarme Medikation; Vermeidung von Medikamenten, die weitere Medikamente zur Behandlung von Nebenwirkungen erfordern
- Zusätzliche Gabe von Additiva (Folsäure, Vitamin K) bei manchen Medikamentengruppen (Antikonvulsiva, Antipsychotika)
- Mit Einschränkungen: Einstufung des Medikaments in niedrige Gefährdungskategorien von FDA oder Roter Liste
- Kurze Halbwertszeit der Medikation; keine oder wenige Metabolite; auch sog. »inaktive Metabolite« können teratogen sein
- Beachtung der häufig auftretenden Änderungen in der Pharmakokinetik während der Schwangerschaft, die Dosisanpassungen notwendig machen
- Kontrolle mütterlicher Serumspiegel ist sinnvoll, Kontrolle nachgeburtlicher kindlicher Serumspiegel ist umstritten
- Bereits vor Beginn von Stillen und Medikation detaillierte körperliche Untersuchung des Kindes; danach engmaschigere Kontrolle mit körperlichen Untersuchungen als sonst üblich
- Falls für die jeweilige Substanz bekannt: Verwerfen der Milch zu den Zeiten, in denen der Muttermilchspiegel ein Maximum erreicht

- Verhaltenstoxizität/Verhaltensteratogenität (Induktion nachgeburtlicher langfristiger Verhaltens- und Entwicklungsstörungen).

Die mit psychischer Krankheit assoziierten Risiken sind demgegenüber schlechter standardisiert zu erfassen, und die Risikobewertung ist wesentlich abhängig von der Kenntnis des Krankheitsverlaufs und der speziellen Psychopathologie des Einzelfalls. Dennoch weisen Studien zunehmend darauf hin, dass die **fetale Entwicklung durch pränatale psychische Erkrankungen ungünstig beeinflusst** wird (Nonacs u. Cohen 2002; Nulman et al. 2002), selbst wenn Vernachlässigung oder gar offensichtliche Schädigungen nicht vorliegen. So wurde ein Zusammenhang zwischen mütterlichen depressiven Symptomen auf der einen Seite sowie niedrigem Geburtsgewicht, kleinerem Kopfumfang und niedrigeren Apgar-Werten auf der anderen Seite gefunden (Nonacs u. Cohen 2002). Weitgehend ungeklärt sind physiologische Mechanismen solcher Zusammenhänge oder auch die Auswirkungen neuroendokriner Veränderungen im Rahmen psychischer Störungen auf den Fetus (Stowe et al. 1998). Es gibt aber Hinweise auf direkte fetale Reaktionen auf stressbedingte Störungen der mütterlichen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) (Sandman et al. 2003). Präklinische Daten weisen zudem auf einen negativen Effekt der durch maternalen Stress erhöhten Glucokortikoidspiegel auf die Hirnentwicklung des Säuglings hin (Meaney et al. 1996). Insgesamt kann von einem negativen Einfluss unbehandelter maternaler psychischer Erkrankung auf die Mutter-Kind-Bindung und die Kindesentwicklung ausgegangen werden.

57.2.2 Stillzeit

Stillen bietet viele Vorteile: so leiden gestillte Säuglinge weniger häufig unter Erkrankungen, wobei dies nicht nur für Infektionserkrankungen wie Otitis media, sondern auch für gastrointestinale Störungen, Anämie und weitere Erkrankungen gilt. Stillen bietet die optimale Ernährungsform und fördert die Mutter-Kind-Beziehung (Burt et al. 2001). Da aber weder randomisierte kontrollierte Studien existieren noch die Auswirkungen einer längerfristigen Exposition mit zentralnervös wirksamen Substanzen auf das sich entwickelnde Gehirn ausreichend erforscht sind und Verhaltens- und Entwicklungsstörungen nicht ausgeschlossen werden können, wird meist alleine aus diesem Grund generell vom Stillen bei mit Psychopharmaka behandelten Müttern **abgeraten** (Davids et al.

1998). Die *American Academy of Pediatrics* (AAP) listet dementsprechend fast alle Psychopharmaka als

> *… drugs for which the effect on nursing infants is unknown but may be of concern.*

Nur einige wenige Psychopharmaka (z. B. Carbamazepin, Zolpidem, Methadon) werden eingestuft als

> *… maternal medication usually compatible with breast feeding.* (*American Academy of Pediatrics* 2001)

Wenn – nach Entscheidung auf individueller Basis – unter Medikation gestillt wird, sollten die in der Übersicht (▶ 57.1) genannten Maßnahmen beachtet werden. Die meisten Psychopharmaka gehen – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß – in die Muttermilch über. **Psychopharmakaspiegel in der Muttermilch** haben jedoch aus verschiedenen Gründen nur hinweisenden Charakter (Davids et al. 1998): So schwanken die Spiegel erheblich, z. B. wurde für einige Medikamente nachgewiesen, dass die Milchspiegelkonzentration in den ersten Portionen der Fütterung deutlich niedriger liegt als in den letzten Portionen (Stowe et al. 2003). Zu einer höheren Belastung, als dies die Plasmakonzentrationen nahe legen, kann es aufgrund der unvollständigen Metabolisierungskapazität der Leber während der ersten Lebenswochen mit noch unreifen neonatalen P450-Enzymen sowie der unreifen Blut-Hirn-Schranke des Säuglings kommen. Umgekehrt reichern sich manche Psychopharmaka als lipophile Substanzen in der Muttermilch an, die im kindlichen Serum kaum mehr nachweisbar sind. Darüber hinaus ist aber auch die veränderte mütterliche Physiologie nach der Geburt zu beachten: so sinken Plasmavolumen und glomeruläre Filtrationsrate, während andererseits das Plasmaproteinbindungsvermögen steigt, wodurch sich unterschiedliche Auswirkungen auf den mütterlichen Organismus ergeben können (Davids et al. 1998).

57.3 Präparate

57.3.1 Antidepressiva

Anders als früher angenommen, gilt die Schwangerschaft nicht mehr als Zeit verminderten Risikos für eine Exazerbation psychiatrischer Erkrankungen. So leiden nach jüngeren Studien bis zu 10% der Frauen unter klinisch signifikanten depressiven Symptomen (Nonacs u. Cohen 2002). Im Wochenbett sind, unabhängig vom meist nicht medikamentös behandlungsbedürftigen »Postpartum-Blues«, bis zu 20% der Gebärenden von depressiven Syndromen betroffen.

Teratogenes Risiko

Trotz einiger älterer Einzelfallberichte über Malformationen nach Exposition mit TZA in den ersten Schwangerschaftswochen, ließ sich in mehreren kontrollierten Studien (z. B. Hendrick et al. 2003a) sowie Metaanalysen (Altshuler et al. 1996; Wisner et al. 1999) bei TZA ein signifikanter Zusammenhang zwischen schweren teratogenen Schäden und der Einnahme in der Schwangerschaft herstellen. Dies gilt im Wesentlichen auch für die zweite Gruppe gut untersuchter Antidepressiva, die SSRI (Addis u. Koren 2000; Altshuler et al. 1996; Hendrick et al. 2003a; Wisner et al. 1999). Allerdings war in einer Studie die Rate kleinerer, funktionell und kosmetisch irrelevanter, genetischer Anomalien unter Fluoxetin-Gabe erhöht (Chambers et al. 1996). Studien aus jüngerer Zeit zeigten widersprüchliche Ergebnisse (Alwan et al. 2007; Louik et al. 2007), wobei eine mögliche Erhöhung der Teratogenitätsrate in absoluten Zahlen sehr gering ausfällt (Louik et al. 2007). Angeschuldigt wird insbesondere Paroxetin (Greene 2007).

In einer kontrollierten Studie – mit allerdings nur 150 Frauen – konnte für Venlafaxin keine erhöhte Teratogenitätsrate gefunden werden (Einarson et al. 2001b). Für andere neuere Antidepressiva, wie z. B. Mirtazapin, existieren keine größeren Studien.

Perinatale Risiken

In einer umfangreichen schwedischen Studie fand sich eine **höhere Frühgeburtlichkeit** unter Antidepressiva (sowohl TZA als auch SSRI) ohne Auswirkung auf das Überleben der Kinder (Ericson et al. 1999). Simon et al. (2002) fanden bei jeweils etwa 200 Mutter-Kind-Paaren keinen Einfluss des Gebrauchs von TZA, wohl aber einen negativen Einfluss von SSRI, in der Schwangerschaft auf perinatale Parameter (Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Kopfumfang, Apgar-Wert).

Unter **Fluoxetin** wurde neben einer erhöhten Rate postnataler Komplikationen auch ein geringeres Geburtsgewicht nachgewiesen (Chambers et al. 1996), unter **Paroxetin** ebenfalls eine höhere Rate **neonataler Komplikationen**, meist in Form von Atemnotsyndromen, die als Absetzsymptome gedeutet wurden (Costei et al. 2002). Eine persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen (PPHN) wurde signifikant häufiger durch Gabe eines SSRI nach der 20. SSW als durch Gabe eines SSRI vor der 20. SSW bzw. als durch Gabe eines Nicht-SSRI-Antidepressivums ausgelöst (Chambers et al. 2006). In einer weiteren Studie (Laine et al. 2003) wurde ein signifikant erhöhter Score für serotonerg bedingte Symptome bei Neugeborenen gefunden, deren Mütter mit **Fluoxetin** oder **Citalopram** behandelt worden waren. Die Symptomatik schloss Tremor, Ruhelosigkeit, aber auch Hyperreflexie und Myoklonus ein. Gleichzeitig wurde in der Nabelschnurvene eine signifikant niedrigere Serotoninkonzentration nachgewiesen als bei Kontrollen. Laine et al. (2003) weisen darauf hin, dass Absetzphänomene und durch serotonerge Überstimulation entstandene Symptome bei Neugeborenen klinisch nur schwierig zu

differenzieren sind. Die Einnahme von SSRI im dritten Trimenon schien in allen o. g. Studien einen besonderen Einfluss gehabt zu haben. Festzuhalten ist aber, dass die aufgetretenen Nebenwirkungen in den meisten Fällen transient waren.

Unter den TZA sind ähnliche Symptome aufgetreten (Altshuler et al. 1996); insbesondere der Einsatz von Substanzen mit starker anticholinerger Komponente wie **Clomipramin** gilt als risikoreich, wobei u. a. fetale Tachykardien, intrauterine sowie postpartale Absetzsyndrome, aber auch Entzugskrampfanfälle beschrieben wurden.

Mit dem Stillen assoziierte Risiken

TZA, SSRI und MAO-Hemmer (Monoaminoxidasehemmer) gehen – auch innerhalb der jeweiligen Gruppen – in unterschiedlichem Maße in die Muttermilch über. Medikamentenspiegel im kindlichen Serum sind wenig publiziert. Zur Akkumulation kann es aufgrund der geringen Ausscheidungskapazitäten des Neugeborenen kommen. Ab einem Lebensalter von zehn Wochen scheint das Nebenwirkungsrisiko geringer zu sein (Davids et al. 1998).

Bei **SSRI und TZA** sind bislang nur **wenige gravierende Nebenwirkungen bekannt** geworden. So fand Burt in einer Übersicht über 47 Kinder, deren Mütter während des Stillens TZA eingenommen hatten (davon 18 Nortriptylin), lediglich ein Kind mit gravierenden Nebenwirkungen in Form einer Atemdepression nach Einnahme von Doxepin (Burt et al. 2001). Unter Fluoxetin (190 Kinder) wurden zwar zehn unerwünschte Ereignisse (z. B. Koliken) gesehen. Diese waren jedoch transient und teilweise nicht sicher der Medikamentengabe zuzuordnen. Unter Sertralin und Paroxetin traten bei zusammen 86 Kindern keine Nebenwirkungen auf. Unter Fluvoxamin, Citalopram, Bupropion, Mianserin und Venlafaxin gab es ebenfalls keine Nebenwirkungen, allerdings waren die Fallzahlen gering. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie, in der Kinder, deren Mütter während des Stillens mit Antidepressiva behandelt worden waren, hinsichtlich des Körpergewichts im Alter von sechs Monaten nicht von Normwerten für dieses Alter abwichen. Kinder, deren Mütter über einen längeren Zeitraum depressiv und nicht behandelt worden waren, hatten dagegen ein signifikant geringeres Gewicht als die genannte Gruppe (Hendrick et al. 2003b).

Langfristige Verhaltens- und Entwicklungseffekte

Langfristige negative Auswirkungen auf Entwicklung und Verhalten nach pränataler Exposition mit TZA oder SSRI sind eher unwahrscheinlich: In größeren prospektiven Studien (z. B. Nulman et al. 2002) wurde weder im ersten noch im letzten Trimenon der Schwangerschaft eine Beeinflussung von Intelligenz, Sprachentwicklung oder Verhalten durch Einnahme von TZA bzw. Fluoxetin gefunden. Dagegen ließ sich ein negativer Einfluss von mütterlicher Depression auf Intelligenz bzw. Sprachentwicklung feststellen.

Empfehlungen

TZA und SSRI können insgesamt als relativ sichere Substanzen in der Schwangerschaft gelten. Trotz der o. g., bezüglich der Sicherheit insgesamt positiven Studien ist nicht sicher auszuschließen, dass die pränatale Exposition mit Antidepressiva langfristige Auswirkungen auf Entwicklung und Verhalten hat. Daher sollte nur bei Vorliegen schwererer depressiver Syndrome oder Angsterkrankungen mit vegetativen Symptomen, die den Fetus beeinflussen könnten (z. B. Appetitverlust, Gewichtsverlust), oder bei Suizidalität auf Antidepressiva zurückgegriffen werden.

Wenn auf eine medikamentöse antidepressive Therapie nicht verzichtet werden kann, sollte zumindest **im ersten Trimenon ein TZA oder ein SSRI** gewählt werden, da mit diesen Substanzen die größten Erfahrungen vorliegen. Unter Fluoxetin und Citalopram wurden höhere Medikamentenkonzentrationen im Nabelvenenblut unter der Geburt gefunden als unter Sertralin und Paroxetin, was für eine größere Plazentagängigkeit spricht (Hendrick et al. 2003c). Paroxetin ist in jüngerer Zeit einer erhöhten Teratogenitätsrate angeschuldigt worden (Greene 2007). Falls ein TZA eingesetzt werden soll, sind Substanzen mit geringeren anticholinergen Nebenwirkungen (z. B. Desipramin, Nortriptylin) vor stark anticholinergen Präparaten (Amitriptylin, Imipramin) zu bevorzugen.

Zu beachten sind bei Exposition **im dritten Trimenon** postnatale Komplikationen, die auf Symptome der serotonergen Überstimulation und/oder Absetzsyndrome zurückgeführt werden können und insbesondere bei SSRI beschrieben wurden. In der Regel wurden sie als vital nicht bedrohlich sowie transient eingeschätzt. Sie erfordern aber dennoch die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Gynäkologen bzw. Pädiatern, die bereits vor der Geburt hierauf aufmerksam gemacht werden sollten.

Kinder von mit Antidepressiva behandelten Müttern sollten **im Regelfall nicht gestillt** werden. Bei dringendem Wunsch und unter Berücksichtigung o. g. Vorsichtsmaßnahmen muss das Stillen unter Medikation aber nicht kategorisch abgelehnt werden. Die meisten SSRI scheinen eine Spitze des Muttermilchspiegels 7–9 h nach mütterlicher Einnahme zu verursachen (Stowe et al. 2003). Ein Verwerfen dieser Milch kann die Exposition um bis zu 20% vermindern. Unter den SSRI gilt insbesondere Sertralin als relativ sicher. Als Einzelsubstanz am besten untersucht ist Fluoxetin, allerdings ist die lange Eliminationshalbwertszeit von Fluoxetin und insbesondere seines Metaboliten Norfluoxetin zu berücksichtigen, der noch Wochen nach Absetzen des Präparats nachweisbar ist. Dementsprechend häufig findet sich Fluoxetin oder sein Metabolit im kindlichen Serum (Birnbaum et al. 1999).

TZA scheinen mit Ausnahme anticholinerger Präparate ebenfalls sicher beim Stillen zu sein.

Über den SSRI Escitalopram, das pflanzliche Präparat Johanniskraut, die tetrazyklischen Antidepressiva Mirtazapin und Mianserin sowie die Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Reboxetin und Viloxazin liegen keine ausreichenden Daten aus dem Humanbereich vor, sodass jeweils auf eine Gabe in Schwangerschaft und Stillzeit verzichtet werden sollte. Für Trazodon und Venlafaxin ist die Datenlage etwas günstiger (Einarson et al. 2001b, 2003). Zu (irreversiblen) MAO-Inhibitoren gibt es einerseits Hinweise auf Teratogenität, andererseits wird die Gefahr möglicher hypertensiver Blutdruckkrisen in der Schwangerschaft genannt, sodass von der Gabe von **MAO-Hemmern** in der Schwangerschaft **abgeraten** werden muss.

57.3.2 Phasenprophylaktika: Lithium

Frauen mit einer bipolaren Erkrankung sind im Wochenbett und in der anschließenden Zeit besonders vulnerabel. Ohne den Einsatz von Phasenprophylaktika erleidet etwa die Hälfte von ihnen in dieser Zeit einen Rückfall (Viguera et al. 2002).

Teratogenes Risiko

In dem 1968 von Schou eingerichteten Lithiumbaby-Register wurden bis 1979 bei 25 von 225 Kindern (11%) sichtbare **Missbildungen** festgestellt. Diese Missbildungsrate lag deutlich über jener in einer Normalpopulation (2–3%). Von den 25 fehlgebildeten Neugeborenen litten 18 unter Fehlbildungen von Herz und großen Gefäßen, darunter 6 unter einer Ebstein-Anomalie (Hypoplasie des rechten Ventrikels, offener Ductus arteriosus, Trikuspidalinsuffizienz; Weinstein 1980).

In Folgeuntersuchungen wurde ein geringeres teratogenes Risiko gefunden: Jacobson et al. (1992) verglichen in einer prospektiven Studie die Fehlbildungsraten bei den Neugeborenen von 148 im ersten Trimenon mit Lithium behandelten Schwangeren mit altersgematchten Kontrollen. In der Gruppe der mit Lithium behandelten Mütter kam es nicht häufiger zu Fehlbildungen (2,8%) als in der Kontrollgruppe (2,4%). In der Gruppe der lithiumbehandelten Schwangeren wurde jedoch eine Schwangerschaft nach echokardiographischem Nachweis einer Ebstein-Anomalie abgebrochen. In der Kontrollgruppe wurde ein Ventrikelseptumdefekt beobachtet. Auch in verschiedenen Fallkontrollstudien, in denen die Häufigkeit einer pränatalen Lithiumexposition bei Neugeborenen mit Ebstein-Anomalie mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde, konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (Davids et al. 1998).

Cohen et al. (1994) führten 1994 eine Metaanalyse der bis dahin durchgeführten **Studien zur Teratogenität von Lithium** durch. Das relative Risiko, durch eine Behandlung mit Lithium eine Fehlbildung zu induzieren, wurde mit 1,5–3,0 berechnet; das relative Risiko für eine lithiuminduzierte kardiovaskuläre Fehlbildung mit 1,2–7,7 (Cohen et al. 1994). Das Risiko für eine Ebstein-Anomalie steigt unter Lithiumexposition von 1:20.000 auf 1:1000 (Cohen u. Rosenbaum 1998). Damit ist das Risiko, durch die Behandlung von Schwangeren mit Lithium im ersten Trimenon eine Fehlbildung – insbesondere eine kardiovaskuläre – auszulösen geringer, als ursprünglich durch die Auswertung des o. g. Lithiumbaby-Registers angenommen wurde. Das absolute Risiko großer Fehlbildungen bei im ersten Trimenon exponierten Kindern liegt bei 4–12% (Cohen et al. 1994).

Perinatale Risiken

Das **Frühgeburtsrisiko** ist bei Schwangeren mit Lithiumbehandlung erhöht (Davids et al. 1998). In einer Studie wiesen lithiumexponierte Neugeborene bei gleicher mittlerer Schwangerschaftsdauer ein signifikant höheres Körpergewicht als die Neugeborenen der Kontrollgruppe auf (3475 g vs. 3383 g). Da signifikant mehr Mütter, die mit Lithium behandelt worden waren, auch rauchten (31,8% vs. 15,5%), wäre der tatsächliche Gewichtsunterschied möglicherweise sogar größer (Jacobson et al. 1992).

Bei Gabe **im dritten Trimenon** können bereits Lithiumserumspiegel von 1,0 mmol/l zu **erheblichen Beeinträchtigungen des Neugeborenen** führen (Herzrhythmusstörungen, EKG-Veränderungen, nephrogener Diabetes insipidus, Struma, Hypothyreose); auch Floppy-infant-Syndrom mit Lethargie, muskulärer Hypotonie und abgeschwächten Saugreflexen wurden beschrieben (Newport et al. 2005; Yonkers et al. 2004). Die Stärke der Nebenwirkungen korreliert nach einer neueren Studie mit dem kindlichen Lithium-Plasmaspiegel (Newport et al. 2005). Die Nebenwirkungen sind meist reversibel. Eine Lithiumintoxikation der Mutter kann allerdings möglicherweise zu irreversiblen Schäden führen.

Mit dem Stillen assoziierte Risiken

Die Datenlage ist limitiert. Bei Einnahme von Lithium während der Stillzeit wurden beim Säugling Werte zwischen 5% und 65%, aber auch bis zu 200%, der maternalen Serumspiegel gemessen (Chaudron u. Jefferson 2000). Zu bedenken ist weiterhin die niedrige renale Clearance von Säuglingen in den ersten sechs Lebensmonaten. In 2 von 10 (Chaudron u. Jefferson 2000) bzw. in 1 von 8 (Burt et al. 2001) der in Übersichten zusammengefassten publizierten Fälle kam es zu bedeutsamen Nebenwirkungen. Lithium ist eines der wenigen Psychopharmaka, die von der AAP als assoziiert mit signifikant negativen Effekten auf den Säugling beschrieben und dementsprechend **nicht empfohlen** werden (*American Academy of Pediatrics* 2001).

57

Langfristige Verhaltens- und Entwicklungseffekte

In den bisherigen Nachuntersuchungen gibt es keine Hinweise auf Entwicklungseinbußen, jedoch liegen insgesamt nur wenige Ergebnisse vor. 1976 wurden 60 der im Lithiumbaby-Register geführten, nicht fehlgebildeten Kinder, die mindestens 5 Jahre alt waren, auf Entwicklungsschäden untersucht. Dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede zu ihren während der Schwangerschaft nicht lithiumexponierten Geschwistern (Schou 1976).

Empfehlungen

Frauen, die Lithium einnehmen, sollten aufgrund des potenziell teratogenen Risikos grundsätzlich **kontrazeptive Maßnahmen** einleiten. Es sollte versucht werden, **im ersten Trimenon auf eine Behandlung mit Lithium zu verzichten.** Dabei wird eine Latenz von zwei Wochen zwischen Absetzen von Lithium und Konzeption als ausreichend erachtet. Es ist zu beachten, dass rasches Absetzen das Rezidivrisiko erhöht und dass möglicherweise bei Wiederansetzen des Lithiums keine Response mehr zu erreichen ist (Viguera et al. 2000). Nach Absetzen von Lithium wurde mit 58% eine Wiedererkrankungsrate bei schwangeren Frauen gefunden, die der von nichtschwangeren Frauen entsprach (52%) (Viguera et al. 2000).

Die Entscheidung zur Lithiumbehandlung in der Schwangerschaft sollte vom bisherigen klinischen Verlauf der mütterlichen Erkrankung abhängig gemacht werden: Cohen et al. (1994) empfehlen bei Frauen mit einer einzelnen Episode ein Herabdosieren des Lithiums mit dem Ziel einer lithiumfreien Schwangerschaft, bei schwerem Verlauf entweder ein befristetes Absetzen (z. B. im ersten Trimenon) oder – bei inakzeptablem Risiko – auch eine Beibehaltung der Medikation. Bei Einsatz im ersten Trimenon sollte in der 16.–18 SSW eine fetale Echokardiographie sowie eine hochauflösende Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Wenn es unter Lithiummedikation zur Schwangerschaft gekommen ist, gilt es zu bedenken, dass die sehr früh beginnende Organogenese des Herzens (21.–56. Tag) bereits abgeschlossen sein kann, sodass ein Absetzen der Medikation nicht hilfreich wäre (Yonkers et al. 2004).

Lithium sollte aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit in mehreren (3–4) Tagesdosen verabreicht werden; der **Serumspiegel** sollte **im niedrigsten noch wirksamen Bereich** liegen. Während der Schwangerschaft können die glomeruläre Filtrationsrate und das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen erheblich ansteigen, und damit kann der Lithiumserumspiegel sinken, welches meist eine Dosiserhöhung erforderlich macht. Während der Schwangerschaft ist daher der Lithiumserumspiegel engmaschig, evtl. sogar wöchentlich, zu kontrollieren, insbesondere dann, wenn zusätzlich die Gabe weiterer Medikamente (z. B. Diuretika) erforderlich ist. Bereits im dritten Trimenon, v. a. aber unmittelbar postpartal, kann es durch Normalisierung o. g. Parameter wieder zu einem Anstieg des Lithiumserumspiegels kommen. Es wurde daher von einigen Autoren empfohlen, die Lithiumdosis in den letzten Tagen vor dem errechneten Geburtstermin zur Vermeidung einer Intoxikation zu reduzieren. Eine kurzfristige (24–48 h) präpartale Dosisreduktion führt zu geringeren kindlichen Lithiumserumspiegeln, sodass hierdurch die perinatale Komplikationsrate möglicherweise gesenkt werden kann (Newport et al. 2005). In jedem Fall ist eine engmaschige Kontrolle von Symptomatik und Serumspiegel unter der Geburt notwendig (Yonkers et al. 2004). Gegebenenfalls erweist sich Flüssigkeitzufuhr als notwendig. Bei Reduktion sollte die Lithiumprophylaxe in angepasster Dosierung rasch begonnen werden.

Lithiumbehandelten Müttern wird aufgrund hoher kindlicher Lithiumserumspiegel unter Stillen sowie der verminderten kindlichen renalen Clearance empfohlen, **nicht zu stillen** (*American Academy of Pediatrics* 2001; Burt et al. 2001).

57.3.3 Antikonvulsiva

Teratogenes Risiko

Carbamazepin und insbesondere **Valproat** müssen bei Einnahme **im ersten Trimenon** als **teratogen** betrachtet werden. Beobachtet worden sind kleine und große Fehlbildungen, die sämtliche Körperpartien betreffen (für Auflistungen s. Briggs et al. 2002). Verlässliche Zahlen zur Häufigkeit von Fehlbildungen nach pränataler Exposition mit Antikonvulsiva bei psychiatrischen Patientinnen liegen nicht vor; Studien hierzu wurden bisher meist bei an Epilepsie leidenden Frauen durchgeführt. Kinder von Müttern mit einem Anfallsleiden haben ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung um 3–5% erhöhtes Risiko einer angeborenen Fehlbildung, wobei das erhöhte Risiko sowohl durch die Medikation wie durch die Epilepsie selbst bedingt ist (Davids et al. 1998). So fanden sich in einer neueren retrospektiven Studie nach Exposition mit Carbamazepin bei 27%, nach Exposition mit Valproat bei 34% der Kinder große Fehlbildungen oder Entwicklungsverzögerungen im Verlauf der ersten Lebensjahre, während 13% der Kinder unbehandelter Mütter mit Epilepsie betroffen waren (Dean et al. 2002). In einer großen prospektiven Studie wiesen intrauterin Valproat- bzw. Carbamazepin-exponierte Kinder ebenfalls eine erhöhte Inzidenz großer Fehlbildungen (13,6% bzw. 6,2%), darunter Spina bifida, Hydrozephalus und Pylorusstenose, auf (Canger et al. 1999).

Als gravierendste Komplikation der Carbamazepin- und Valproateinnahme während des ersten Trimenons ist das erhöhte Risiko für Neuralrohrverschlussstörungen (**Spina bifida**) zu nennen. Das kindliche Risiko für eine Spina bifida nach Carbamazepintherapie liegt bei 0,1–1% (Davids et al. 1998), nach Valproat bei 1–2% (Briggs et al.

2002). Die Exposition muss dabei zwischen dem 17. und 30. Tag der Schwangerschaft liegen. Daneben sind Verschlussstörungen im Urogenitaltrakt (**Hypospadie**) aufgetreten. Besonders häufig scheinen unter Valproat **Extremitätenfehlbildungen** vorzukommen (Briggs et al. 2002).

Bei Neuralrohrdefekten unterschiedlicher Genese sind bei den Müttern erniedrigte Folsäurespiegel gemessen worden. Valproat vermag durch Enzyminhibierung den Folsäurespiegel zu senken, was ein Faktor der Entstehung von Neuralrohrdefekten sein könnte (Davids et al. 1998).

Für **Lamotrigin** sind auf der Grundlage einer Datenbasis von fast 700 Geburten Teratogenitätsraten von ca. 2% bei Monotherapie, von 3,4% bei Kombinationstherapie ohne Valproat sowie von 10,4% bei Kombinationstherapie mit Valproat angegeben worden (Yonkers et al. 2004). In einer Studie aus jüngster Zeit wird die Teratogenitätsrate mit 3,2% angegeben (im Vergleich zu Carbamazepin mit 2,2%). Des Weiteren fand sich ein Dosiseffekt von Lamotrigin (Morrow et al. 2006). In einer weiteren jüngeren Studie (Cunnington et al. 2007) konnte der Dosiseffekt in einem Bereich bis 400 mg nicht bestätigt werden, die Teratogenitätsrate lag bei 2,7%. Trotz dieser neueren Daten erscheint Lamotrigin als das zurzeit sicherste Antikonvulsivum.

Perinatale Risiken

Intrauterine Wachstumsverzögerungen mit der Folge von geringerem Geburtsgewicht sind nach **Valproat** und **Carbamazepin** aufgetreten (Briggs et al. 2002). Carbamazepin und Valproat können das Risiko **neonataler Hämorrhagien** aufgrund verminderter Bildung Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren erhöhen. Deshalb soll Vitamin K präventiv während der letzten 1–2 Monate der Schwangerschaft sowie dem Neugeborenen bei Geburt verordnet werden.

Da während der Schwangerschaft die Lamotrigin-Clearance bei der Mutter ansteigt, sind Spiegelkontrollen, ggf. Dosisanpassungen, notwendig. Nach der Geburt kommt es zu einer raschen Rückkehr der Lamotrigin-Clearance zum Ausgangswert vor der Schwangerschaft, sodass auch hier eine sorgfältige Dosisanpassung erfolgen muss (Yonkers et al. 2004). Lamotrigin wird ausschließlich durch Glucuronidierung metabolisiert. Da dieser Stoffwechselweg beim Fetus und Neugeborenen sehr unreif ist, fallen die Lamotriginkonzentrationen beim Neugeborenen nur sehr langsam. Prinzipiell besteht auch beim Fetus und Neugeborenen das Risiko von Hautausschlägen, wenn die Mutter über ein anderes Antigenmuster verfügt.

Mit dem Stillen assoziierte Risiken

Aufgrund niedriger kindlicher Serumspiegel hat die AAP **Valproat** und **Carbamazepin** als kompatibel mit dem Stillen eingeordnet. In einer Übersicht (Burt et al. 2001) wies keines von 5 Kindern nach Exposition von **Lamotrigin** beim Stillen, nur ein Kind von 20 nach Exposition von Valproat, aber 9 von 25 Kindern nach Exposition von Carbamazepin bedeutsame Nebenwirkungen auf. Unter Carbamazepin traten Hepatotoxizität und zentralnervöse Symptome auf, das Kind unter Valproat litt unter Thrombozytopenie und Anämie. Von Valproat ist bekannt, dass es bei Kleinkindern bei direkter Gabe hepatotoxisch wirken kann (Chaudron u. Jefferson 2000). Zumindest für Carbamazepin erscheint die o. g. Klassifizierung durch die AAP revisionsbedürftig.

Langfristige Verhaltens- und Entwicklungseffekte

Die Datenlage ist uneinheitlich. So fand sich in einer prospektiven Studie an 36 Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft eine Carbamazepinmonotherapie erhalten hatten, bezüglich des Intelligenzquotienten und der psychomotorischen Entwicklung kein Unterschied zu altersgematchten Kontrollen (Briggs et al. 2002; Davids et al. 1998). Andererseits kamen z. B. Dean et al. in einer neueren Arbeit zu dem Schluss, dass pränatale Exposition mit Antikonvulsiva mit Entwicklungsverzögerungen und späteren Erkrankungen in der Kindheit assoziiert ist (Dean et al. 2001).

Empfehlungen

Carbamazepin und insbesondere **Valproat** müssen beim derzeitigen Kenntnisstand als teratogen betrachtet werden. Ihre Anwendung sollte daher, wenn irgendwie möglich, **vermieden werden.**

Während der Schwangerschaft sollten deshalb neben Ultraschalluntersuchungen in der 11.–13. SSW sowie um die 16. SSW auch Kontrollen von α-Fetoprotein (α-FP) durchgeführt werden (Yerby 2003).

Wenn die Behandlung mit einem Antikonvulsivum in der Schwangerschaft notwendig ist, z. B. bei sonst nicht beherrschbarem Rapid Cycling, sollte nach Möglichkeit eine **Monotherapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosis** versucht werden; für Valproat wird dabei eine Dosis möglichst unter 1000 mg (Serumspiegel < 70 μg/ml) angestrebt. Umgekehrt gilt, dass Intoxikationen das Risiko möglicherweise stark erhöhen. Die Substanzen sollten unter strenger Überwachung des Serumspiegels in mehreren kleineren Einzeldosen gegeben werden.

Bei Neuralrohrdefekten finden sich gehäuft erniedrigte Folsäurespiegel. Da insbesondere Valproat den Folsäurespiegel zu senken vermag, wird bereits vier Wochen vor Konzeption bis zum Ende des ersten Trimenons die **Gabe von Folsäure** (5 mg/d) bei Behandlung mit Valproat, aber auch mit Carbamazepin, empfohlen, auch wenn ein Effekt – zumindest bei Frauen mit Epilepsie – nicht gesichert ist (Yerby 2003). Zusätzlich wird eine **Vitamin-K-Gabe** perinatal empfohlen (Yonkers et al. 2004).

Lamotrigin gilt aufgrund der – nach derzeitigem Kenntnisstand – relativ geringen Teratogenitätsraten in der Epilepsiebehandlung am ehesten als **Mittel der ersten Wahl** in der Schwangerschaft (Yonkers et al. 2004).

Vom **Stillen** unter Carbamazepin oder Valproat ist nach Ansicht der Verfasser **abzuraten**, auch wenn die AAP beide Medikamente als kompatibel mit dem Stillen einordnet und dies auch von Epileptologen empfohlen wird. Zu Lamotrigin gibt es kaum beschriebene Fälle, sodass auch hier von einer Verordnung abzuraten ist. Sollte doch unter Antikonvulsiva gestillt werden, müssen engmaschige Untersuchungen des Säuglings erfolgen und die Mutter über mögliche Nebenwirkungen informiert werden (Chaudron u. Jefferson 2000).

57.3.4 Antipsychotika

Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit von Frauen mit schizophrenen Störungen weisen Besonderheiten auf, die Implikationen für die Bewertung des Gebrauchs von Antipsychotika in der Schwangerschaft haben. So werden Frauen mit Schizophrenien häufiger ungeplant schwanger, was angesichts der im Vergleich zu konventionellen Antipsychotika höheren Fertilitätsrate unter atypischen Antipsychotika eine zunehmende klinische Bedeutung erlangen dürfte (Patton et al 2002). Darüber hinaus haben Frauen mit Schizophrenien ein höheres Risiko für perinatale Komplikationen wie Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht oder Totgeburten, auch dann, wenn maternale Faktoren wie Rauchen oder Alter berücksichtigt werden (Jablenski et al. 2005).

Teratogenes Risiko

Am besten untersucht sind **Haloperidol** und **Phenothiazine**, wobei zu beachten ist, dass viele dieser Studien an nichtschizophrenen Schwangeren mit niedrigdosierten Antipsychotika im Rahmen einer Antiemesis-Medikation durchgeführt wurden. In mehreren großen – auch prospektiven – Studien konnte bisher zwar kein eindeutiger Nachweis des teratogenen Potenzials und einer damit verbundenen Zunahme von Fehlbildungen nach Phenothiazinexposition geführt werden, aber in einer zusammenfassenden Analyse war das **Fehlbildungsrisiko leicht** (Odds-Ratio 1,2) von 2,0% auf 2,4% **erhöht** (Altshuler et al. 1996). Dies scheint insbesondere Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette (z. B. Chlorpromazin, Levomepromazin) zu betreffen, bei denen über das Auftreten von Fehlbildungen im Bereich der kardiovaskulären Organe, des ZNS und des Skeletts berichtet wird. Die Schwangerschaftswochen 4–10 sind dabei eine besonders sensible Periode (Davids et al. 1998). Bei pränatal Haloperidol-exponierten Neugeborenen wurde in Einzelfällen zwar über eine Häufung von Extremitätenfehlbildungen berichtet, in jüngeren, auch kontrollierten Studien konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Diav-Citrin et al. 2005).

Die Erfahrungen mit **atypischen Antipsychotika** in der Schwangerschaft sind begrenzt. Patienten, die unter atypischen Antipsychotika an Gewicht zunahmen, wiesen signifikant geringere Folsäure-Serumkonzentrationen auf als eine Kontrollgruppe von Krankenhauspatienten. Ihre tägliche Folsäureaufnahme lag unter dem Grenzwert, der als protektiv für Neuralrohrdefekte gilt. Daraus wurde auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen des Neuralrohrs bei Patienten, die mit atypischen Antipsychotika behandelt werden, geschlossen. Die kausalen Zusammenhänge sind jedoch unklar (Koren et al. 2002).

In der bisher umfangreichsten Studie zu atypischen Antipsychotika mit insgesamt n = 151 Expositionen – darunter Olanzapin (n = 60), Risperidon (n = 49), Quetiapin (n = 36) und Clozapin (n = 6) – wurde kein Anhalt für ein erhöhtes Malformationsrisiko gefunden (McKenna et al. 2005). Die **Fehlbildungsrate** bei insgesamt 200 dem Hersteller gemeldeten unter **Clozapin** verlaufenen Schwangerschaften liegt um 6% (Nguyen u. Lalonde 2003). In einer Übersicht wird von jeweils 5 Kindern mit Fehlbildungen bzw. Perinatalsyndromen in einer Stichprobe von 61 Kindern berichtet, deren Mütter während der Schwangerschaft Clozapin – und allerdings auch andere Medikamente – eingenommen hatten (Dev u. Krupp 1995). Die Kategorisierung von Clozapin nach dem FDA-Schema mit dem günstigen Label »B« sollte entsprechend kritisch betrachtet werden. Daneben wurden für **Olanzapin** die umfangreichsten Daten gewonnen. Obwohl diese nicht auf erhöhte Fehlbildungsraten hinweisen (Viguera et al. 2002), kann aufgrund der immer noch niedrigen Fallzahlen auch diese Substanz derzeit (noch) nicht als unbedenklich gelten.

Die anderen atypischen Antipsychotika wurden kaum systematisch untersucht.

Perinatale Risiken

Die von **Clozapin** und **Olanzapin** bekannten Nebenwirkungen Gewichtszunahme und Diabetes mellitus Typ II können zu **Schwangerschaftskomplikationen** führen. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft **konventionelle Antipsychotika** eingenommen haben, muss mit **extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen** (EPS) gerechnet werden. Diese sollen in Einzelfällen bis zu sechs Monate anhalten (Davids et al. 1998). Tremor oder motorische Unruhe werden als perinatale Syndrome gesehen, sie bilden sich nach einigen Tagen zurück. Auch die Sensitivität für die anticholinergen Nebenwirkungen der Antipsychotika ist beim Neugeborenen möglicherweise erhöht, weshalb auch in dieser Substanzgruppe nach Möglichkeit auf wenig anticholinerge Substanzen zurückgegriffen werden sollte.

In einer Übersicht über 61 Clozapin-exponierte Neugeborene wird von 5 Kindern mit Perinatalsyndromen

berichtet (Dev u. Krupp 1995). Einzelfallberichte beinhalten ein Floppy-infant-Syndrom, einen neonatalen Krampfanfall und Schulter-Dystokie.

Unter ca. 100 Fällen mit Olanzapinexposition in utero fanden sich nach Herstellerangaben sieben Fälle mit vorübergehenden perinatalen Komplikationen (Viguera et al. 2002).

Mit dem Stillen assoziierte Risiken

Antipsychotika können in unterschiedlichem Umfang in die Muttermilch übergehen. EPS sind auch schon bei niedrigen Antipsychotikaspiegeln möglich.

In einer neueren Studie (Yoshida et al. 1998) wurden 12 Kinder, die unter verschiedenen Antipsychotika (Haloperidol, Chlorpromazin, Trifluperazin) gestillt wurden, mit 18 flaschengefütterten Kindern von Müttern mit vergleichbarer Psychopathologie über durchschnittlich vier Monate verglichen. Bei drei der gestillten Kinder (von Müttern, die hochdosiert bzw. kombiniert Antipsychotika erhielten) zeigten sich psychomotorische und mentale Entwicklungsverzögerungen. Auch wenn dieser Studie berechtigt methodische Mängel vorgeworfen wurden, ist Müttern, die unbedingt der Behandlung mit Antipsychotika bedürfen, daher im Regelfall **vom Stillen abzuraten**. Dementsprechend rar sind auch Publikationen über den Gebrauch atypischer Antipsychotika: Für Olanzapin wurden nur wenige Fälle beschrieben (Patton et al. 2002), wobei ein Kind Gelbsucht, Sedierung, ein Herzgeräusch und Kardiomegalie entwickelt hatte. Bezüglich Clozapin wird in einem Fallbericht auf die Akkumulation der Substanz in der Muttermilch aufgrund der hohen Lipophilie hingewiesen (Barnas et al. 1994). Bei Olanzapin lag die relative gewichtsadaptierte kindliche Dosis in zwei Studien mit 12 Mutter-Kind-Paaren bei 1–2% (z. B. Gardiner et al. 2003). Dev und Krupp schilderten vier Fälle von Kindern, die unter Clozapin gestillt wurden. Jeweils ein Kind entwickelte eine Sedierung bzw. eine Agranulozytose (Dev u. Krupp 1995). **Clozapin** ist daher **beim Stillen kontraindiziert.** Für **andere atypische Antipsychotika** (Quetiapin, Aripiprazol, Ziprasidon) sowie Zotepin existieren nur wenige, zu Sulpirid dagegen widersprüchliche Berichte. Diese Substanzen sollten daher **gemieden werden**.

Langfristige Verhaltens- und Entwicklungseffekte (Verhaltensteratogenität)

In klinischen Beobachtungen sind bisher keine eindeutigen Hinweise auf intellektuelle Defizite oder Verhaltensauffälligkeiten nach pränataler Exposition mit Antipsychotika gefunden worden; jedoch fehlen systematische, kontrollierte Langzeitstudien. Die Ergebnisse der wenigen durchgeführten Studien sind widersprüchlich (Patton et al. 2002).

Empfehlungen

Wenn möglich, sollte auf eine Gabe von **Antipsychotika im ersten Trimenon verzichtet** werden; wenn dennoch notwendig, sind sie in der **niedrigsten möglichen Dosierung** zu verabreichen. Bei zwingender Notwendigkeit gilt bis zum Vorliegen umfangreicherer Daten zu atypischen Antipsychotika nach Einschätzung der Verfasser auch weiterhin, dass am ehesten eine niedrig dosierte Therapie mit **Haloperidol** durchzuführen ist, da hier die größten klinischen Erfahrungen vorliegen. Niedrigpotente Antipsychotika sind zu vermeiden. Wenn ein atypisches Antipsychotikum verordnet werden soll, erscheint **Olanzapin** am wenigsten risikoreich. Auf eine ausreichende **Zufuhr an Folsäure** ist besonders bei Patientinnen, die unter atypischen Antipsychotika an Gewicht zunehmen, zu achten. Mittlerweile besteht weitgehender Konsens darüber, dass aufgrund der erhöhten Dekompensationsgefahr mit u. U. desaströsen Folgen wie Suizid oder Infantizid, **Absetzversuche zwei Wochen vor der Geburt nicht mehr empfohlen** werden (Altshuler et al. 1996; Patton et al. 2002).

Auf die Behandlung mit Depotpräparaten sollte wegen der nach der Injektion auftretenden Serumspiegelspitzen gänzlich verzichtet werden. Wenn erhältlich, sollten Serumspiegel kontrolliert werden. **Vom Stillen unter Antipsychotika ist abzuraten.**

57.3.5 Anxiolytika und Hypnotika

Die am häufigsten verschriebenen Medikamente gegen Angststörungen sind **Benzodiazepine**. Die Beurteilung dieser Substanzen wird dadurch erschwert, dass die Literaturberichte über ihren Gebrauch sowohl (häufige) Einzelexpositionen wie längere Dauerexpositionen betreffen.

Teratogenes Risiko

Eine definitive Aussage zur Teratogenität von Benzodiazepinen, besonders bei Gabe im ersten Trimenon, kann zurzeit nicht gemacht werden. In älteren Untersuchungen gibt es Hinweise auf das gehäufte Auftreten von Gesichtsfehlbildungen und anderen kraniofazialen Anomalien nach Einnahme von Benzodiazepinen im ersten Trimenon der Schwangerschaft (Laedreid et al. 1987). St. Clair und Schirmer (1992) stellten in ihrer Studie zur Alprazolam-Exposition keine höhere Rate an Anomalien allgemein fest, Altshuler et al. (1996) fanden bei Reanalyse der Daten jedoch eine 12-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für Gesichtsfehlbildungen, die als absolute Wahrscheinlichkeit allerdings wiederum sehr gering ausfiel. In anderen epidemiologischen Studien konnte zwar ein Zusammenhang zwischen gehäuften Fehlbildungen und Einnahme hoher Benzodiazepindosen nachgewiesen werden, die Mütter der betroffenen Kinder hatten während der

Schwangerschaft jedoch meist zusätzlich einen Alkohol- und anderen Substanzmissbrauch betrieben (Bergman et al. 1992). In wieder anderen Studien konnten die genannten Zusammenhänge zwischen Teratogenität und Benzodiazepineinnahme nicht gefunden werden (z. B. McElhatton 1994). Hierzu gehört auch eine Fallkontrollstudie mit n = 38.151 Schwangerschaften, die für Nitrazepam (n = 18), Medazepam (n = 18), Alprazolam (n = 10) und Clonazepam (n = 4) kein erhöhtes teratogenes Risiko erbrachte (Eros et al. 2002). Auf Metaanalysenebene fand Altshuler einen spezifischen Zusammenhang zwischen Gesichtsfehlbildungen und Einnahme von Benzodiazepinen (Altshuler et al. 1996). In einer anderen Metaanalyse wurden Kohorten- und Fallkontrollstudien getrennt bewertet: In der Analyse der Kohortenstudien fand sich kein Zusammenhang, in der Analyse der Fallkontrollstudien fand sich dagegen ein Zusammenhang zwischen Benzodiazepinexposition und einerseits schweren Fehlbildungen, andererseits Gesichtsfehlbildungen (Dolovitch et al. 1998). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang aber auch die in den letzen Jahren deutlich verbesserte sonographische Untersuchungtechnik, die eine Erhöhung der Abbruchzahlen mit sich gebracht haben könnte, was wiederum nicht in allen Studien berücksichtigt wurde.

Grundsätzlich sind Benzodiazepine gut plazentagängig; Messungen in Nabelschnurblut legen nahe, dass Lorazepam in geringerem Umfang als andere Benzodiazepine die Plazenta passiert (Stowe et al. 1998).

Perinatale Risiken

Bei Neugeborenen kann es zum **Floppy-infant-Syndrom** mit Muskelhypotonie, Hypothermie, niedrigen Apgar-Werten, Ateminsuffizienz und Ernährungsstörungen kommen. Auch Sedierung oder Entzugssyndrome mit Hypertonie, Hyperreflexie, Unruhe, Irritabilität kommen bei Neugeborenen nach längerer Benzodiazepineinnahme durch die Mutter vor. Diese Symptome halten meist nur wenige Stunden oder Tage an, sie können jedoch auch bis zu mehrere Wochen persistieren (McElhatton 1994). Lang wirksame Benzodiazepine mit aktiven Metaboliten sind als besonders bedenklich einzuschätzen, da sie im Fetus wegen des unzureichenden Stoffwechsels kumulieren können.

Mit dem Stillen assoziierte Risiken

Benzodiazepine gehen in die Muttermilch über, die beschriebenen Spiegel sind i. d. R. allerdings sehr niedrig (McElhatton 1994). In einer Übersicht über 28 Kinder, deren Mütter Benzodiazepine während des Stillens erhalten hatten und von denen der klinische Status berichtet wurde, hatten vier gravierende, aber nicht lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Diese waren mit Alprazolam, Diazepam und Clonazepam behandelt worden, während mit Temazepam behandelte Kinder keine Nebenwirkungen gezeigt hatten (Burt et al. 2001).

Wie freies Bilirubin werden Benzodiazepine glucuronidiert, sodass beim Neugeborenen eine **Hyperbilirubinämie mit Kernikterus** begünstigt wird. Auch in den Wochen danach kann es bei regelmäßiger Exposition zu Folgeerscheinungen durch die Akkumulation insbesondere von Substanzen mit langer Halbwertszeit kommen.

Langfristige Verhaltens- und Entwicklungseffekte

Über **psychomotorische Entwicklungsverzögerungen** nach pränataler Benzodiazepinexposition wurde wiederholt berichtet. Häufig finden sich bei retardierter Entwicklung der Kinder bei den Müttern neben der Einnahme von Benzodiazepinen ein Missbrauch von Alkohol oder Drogen sowie soziale Probleme (McElhatton 1994).

Empfehlungen

Soweit möglich, sollte jegliche Benzodiazepingabe **im ersten Trimenon** aufgrund des nicht auszuschließenden teratogenen Risikos **vermieden werden**. Im **zweiten Trimenon** scheinen **geringe kontrollierte Gaben** von Benzodiazepinen keine Komplikationen hervorzurufen. Wenn möglich, sollten Patientinnen, die regelmäßig ein Benzodiazepin einnehmen und schwanger werden wollen, dieses langsam ausschleichend absetzen. Bei Frauen, die unter Benzodiazepinmedikation schwanger werden, ist – abhängig von der Dosis und der Dauer der Einnahme – das Risiko von Absetzeffekten gegen das Fehlbildungsrisiko abzuwägen. In Einzelfällen kann die Umstellung auf ein Antidepressivum erwogen werden. Bei Beibehaltung der Medikation sollten zusätzliche sonographische Kontrollen wegen der möglichen Gesichtsfehlbildungen durchgeführt werden. Ein **Ausdosieren zum Ende der Schwangerschaft** sollte versucht werden, um dem Neugeborenen ein Entzugssyndrom zu ersparen.

Müttern, die regelmäßig Benzodiazepine einnehmen müssen, sollte **vom Stillen abgeraten** werden, da aufgrund der unreifen Metabolisierungskapazitäten mit Benzodiazepinwirkungen (Sedierung, Lethargie, Trinkschwierigkeiten) beim Säugling gerechnet werden muss.

Insgesamt erscheint die Datenlage noch zu unübersichtlich, um innerhalb der Substanzgruppe Empfehlungen zu geben, auch wenn dies gelegentlich geschieht (Iqbal et al. 2002).

Non-Benzodiazepinhypnotika und -anxiolytika

In einer prospektiven Studie an 31 Frauen, die während der Schwangerschaft **Zopiclon** erhalten hatten, konnte kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nachgewiesen werden. Für Zaleplon und Zolpidem liegen wenige Daten vor; sie sollten in Schwangerschaft und Stillzeit nicht gegeben werden, auch wenn Zolpidem nach der FDA-Klassifizierung mit »B« eingestuft wurde. Vorteilhaft sind aber die kurzen Halbwertszeiten.

Auch zu **Buspiron** existieren nur wenige Daten.

57.3.6 Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssyndromen

Ein Teil der bei Entgiftung empfohlenen Medikation (Benzodiazepine, Carbamazepin, Antipsychotika) ist bereits in den vorstehenden Abschnitten besprochen worden. Zum häufig in der Alkoholentgiftung eingesetzten **Clomethiazol** gibt es nur wenige Daten, allerdings wurde die Substanz zur antikonvulsiven Behandlung bei (Prä-) Eklampsie in der Gynäkologie eingesetzt. Zu Nikotinersatzstoffen existieren ebenfalls relativ wenige Studien. Allgemein wird angenommen, dass diese insgesamt für den Fetus bzw. Säugling weniger schädlich sind als die Inhalation von Zigaretten mit weiteren Schadstoffen (Dempsey u. Benowitz 2001).

Unter den Alkoholentwöhnungsmitteln sind **Disulfiram** wegen möglicher Teratogenität (Reitnauer et al. 1997) und **Acamprosat** wegen mangelnder Daten **zu vermeiden**. Zu **Bupropion**, das in Deutschland auch als Nikotinentwöhnungsmittel zugelassen ist, wurde vom Hersteller ein Schwangerschaftsregister mit im Jahr 2003 über 400 prospektiv erfassten Schwangerschaften eingerichtet. Der Hersteller beschreibt diese Zahl als noch nicht ausreichend für weitere Schlussfolgerungen in Hinblick auf Teratogenität (schriftliche Mitteilung des Herstellers).

Klinisch relevant sind **Entwöhnungsmittel bei Opiatabhängigkeit**, die als nicht teratogen gelten und die Schwangere zu stabilisieren vermögen, wodurch ihr Einsatz insgesamt als weniger gefährdend als ein fortlaufender Konsum illegaler Drogen gilt. Die reinen μ-Rezeptoragonisten **Methadon** und (retardiertes) **Morphin** können ebenso wie illegale Opioide ein erhebliches fetales bzw. perinatales Entzugssyndrom mit Tremor, Irritabilität, Hyperaktivität, Fieber und weiteren Symptomen verursachen. Das (schwere) Opioidentzugssyndrom Neugeborener wird mit Morphin behandelt. Die Entwöhnungsbehandlung mit Buprenorphin, einem partiellen μ-Agonisten und -Antagonisten, ist sicherer im Hinblick auf das genannte Entzugssyndrom, aber auch auf letale Überdosierungen und das Missbrauchspotenzial. Weitere mögliche Nebenwirkungen dieser Medikamente sind dagegen kaum einer Ursache zuzuordnen, da häufig der Suchtmittelkonsum fortbesteht bzw. schwere körperliche Erkrankungen vorhanden sind (Ortner et al. 2003).

57.3.7 Psychostimulanzien

Stimulanzien werden während der Schwangerschaft **nicht empfohlen**, da die Studienlage nicht ausreichend ist. Dies bezieht sich auch auf therapeutisch eingesetzte und nicht im Rahmen von Abhängigkeiten gebrauchte Stimulanzien. In den wenigen vorhandenen Studien gibt es Hinweise auf Teratogenität (Altshuler et al. 1996). So werden therapeutisch eingesetzte Amphetamine angeschuldigt, nach Exposition in der Schwangerschaft angeborene Herzfehler wie auch orale Spaltbildungen zu verursachen (z. B. Milkovich u. van der Berg 1977).

57.3.8 Medikamente zur Behandlung von Bewegungstörungen

Die Beurteilung fällt schwer, da sie in der Schwangerschaft meist mit konventionellen Antipsychotika gemeinsam gegeben werden. Auf die Gabe des Anticholinergikums **Biperiden** sollte dennoch **verzichtet werden**, da zum Gebrauch in Schwangerschaft und Stillzeit nur wenige Fallberichte existieren.

57.4 Nichtpharmakologische somatische Therapien

Es existieren Hinweise durch kleinere Studien, dass Frauen mit prä- und postpartalen depressiven Syndromen von **Schlafentzug** (Parry et al. 2000; ▶ Kap. 37) bzw. **Lichttherapie** (Oren et al. 2002; ▶ Kap. 37) profitieren können.

In Einzelfällen, z. B. bei therapieresistenter Depression mit der Gefahr nichtbeherrschbarer Suizidalität oder bei einem malignen neuroleptischen Syndrom, bei denen eine abwartende Haltung nicht mehr gerechtfertigt erscheint, muss auch eine **Elektrokrampfbehandlung** (EKT, ▶ Kap. 37) erwogen werden. Die Sicherheit dieser Methode für Schwangere und Fetus wird dann für hoch erachtet, wenn erweiterte Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (Miller 1994). Hierzu gehören u. a. die Anwesenheit eines Gynäkologen bei der EKT, EKG-Monitoring der Mutter, Doppler-Ultrasonographie der fetalen Herzrate, Tokographie des uterinen Tonus und arterielle Blutgasanalysen vor und während der Behandlung (Davids et al. 1998; Miller 1994).

Literatur

Addis A, Koren G (2000) Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. Psychol Med 30(1): 89–94

Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J (1996) Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 153: 592–606

Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study (2007) Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 28; 356(26): 2684–2692

American Academy of Pediatrics (AAP), Commitee on Drugs (2001) The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 108: 776–789

Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW (1994) Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. Am J Psychiatry 151: 945
Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BE, Faich GA (1992) Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. Lancet 340: 694–696
Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW, Grush LR, Robertson LM, Stowe ZN (1999) Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: a case series. Pediatrics 104(1): e11
Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (2002) Drugs in pregnancy and lactation, 6th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PN
Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick VC, Muntean E (2001) The use of psychotropic medications during breast-feeding. Am J Psychiatry 158: 1001–1009
Canger R, Battino D, Canevini MP et al (1999) Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. Epilepsia 40: 1231–1236
Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL (1996) Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. N Engl J Med 335(14): 1010–1015
Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA (2006) Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 354(6): 579–587
Chaudron LH, Jefferson JW (2000) Mood stabilizers during breastfeeding: a review. J Clin Psychiatry 61: 79–90
Cohen LS, Rosenbaum JF (1998) Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. J Clin Psychiatry 59(Suppl 2): 18–28
Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML (1994) A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. JAMA 271: 146–150
Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G (2002) Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. Arch Pediatr Adolesc Med 156: 1129–1132
Cunnington M, Ferber S, Quartey G; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee (2007) Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. Epilepsia 48: 1207–1210
Davids E, Gründer G, Wetzel H, Benkert O (1998) Psychopharmacotherapy in pregnancy and breast feeding. Fortschr Neurol Psychiatr 66: 207–224
Dean JC, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J (2002) Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. J Med Genet 9: 251–259
Dempsey DA, Benowitz NL (2001) Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. Drug Saf 24: 277–322
Dev VJ, Krupp P (1995) Adverse event profile and safety of clozapine. Rev Contemp Pharmacother 6: 197
Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S et al (2005) Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. J Clin Psychiatry 66(3): 317–322
Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR (1998) Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. Br Med J 317(7162): 839–843
Einarson A, Selby P, Koren G (2001a) Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. J Psychiatry Neurosci 26: 44–48
Einarson A, Fatoye B, Sarkar M et al (2001b) Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. Am J Psychiatry 158: 1728–1730
Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A, Matsui D, Johnson Y, Koren G (2003) A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. Can J Psychiatry 48: 106–110
Ericson A, Kallen B, Wiholm B (1999) Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 55: 503–508
Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J (2002) A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 101: 147–154
Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ et al (2003) Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. Am J Psychiatry 160: 1428–1431
Greene MF (2007) Teratogenicity of SSRIs – serious concern or much ado about little? N Engl J Med 28; 356(26): 2675–2683
Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L (2003a) Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. Am J Obstet Gynecol 188: 812–815
Hendrick V, Smith LM, Hwang S, Altshuler L, Haynes D (2003b) Weight gain in breastfeed infants of mothers taking antidepressant medications. J Clin Psychiatry 64: 410–412
Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler L, Hwang S, Lee E, Haynes D (2003c) Placental passage of antidepressant medications. Am J Psychiatry 160: 993–996
Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T (2002) Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. Psychiatr Serv 53: 39–49
Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA (2005) Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. Am J Psychiatry 162: 79–91
Jacobson SJ, Jones K, Johnson K et al (1992) Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. Lancet 339: 530–533
Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid DM, Zipursky RB (2002) Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. Am J Psychiatry 159: 136–137
Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, Conradi N (1987) Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. Lancet 10;1(8524): 108–109
Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P (2003) Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. Arch Gen Psychiatry 60: 720–726
McElhatton PR (1994) The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol 8: 461–475
McKenna K, Koren G, Tetelbaum M et al (2005) Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry 66: 444–449
Meaney MJ, Diorio J, Francis D et al (1996) Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. Dev Neurosci 18: 49–72
Milkovich L, van der Berg BJ (1977) Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. Am J Obstet Gynecol 129: 637–642
Miller LJ (1994) Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. Hosp Community Psychiatry 45: 444–450
Morrow J, Russell A, Guthrie E et al (2006) Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 193–198
Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN (2005) Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. Am J Psychiatry 162: 2162–2170
Nguyen HN, Lalonde P (2003) Clozapine and pregnancy. L'Encéphale 29: 119–124(cl)

Nonacs R, Cohen LS (2002) Depression during pregnancy: diagnosis and treatment options. J Clin Psychiatry 63(Suppl 7): 24–30
Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G (2002) Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry 159: 1889–1895
O'Hara MW, Stuart S, Gormann LL, Wenzel A (2000) Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. Arch Gen Psychiatry 57: 1039–1045
Oren DA, Wisner KL, Spinelli M, Epperson CN, Peindl KS, Terman JS, Terman M (2002) An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. Am J Psychiatry 159: 666–669
Ortner R, Rohrmeister K, Fischer G (2003) Opoidabhängigkeit während der Schwangerschaft. In: Krausz M, Haasen C, Naber D (Hrsg) Pharmakotherapie der Sucht. Karger, Basel, S 210–218
Parry BL, Curran ML, Stuenkel CA, Yokimozo M, Tam L, Powell KA, Gillin JC (2000) Can critically timed sleep deprivation be useful in pregnancy and postpartum depressions? J Affect Disord 60: 201–212
Patton SW, Misri S, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ (2002) Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. Can J Psychiatry 47: 959–965
Reitnauer PJ, Callanan NP, Farber RA, Aylsworth AS (1997) Prenatal exposure to disulfiram implicated in the cause of malformations in discordant monozygotic twins. Teratology 56: 358–362
Sandman CA, Glynn L, Wadhwa PD, Chicz-DeMet A, Porto M, Garite T (2003) Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal disregulation during the third trimester influences human fetal responses. Dev Neurosci 25: 41–49
Schou M (1976) What happened later to the lithium babies? Acta Psychiatr Scand 54: 193–197
Simon GE, Cunningham ML, Davis RL (2002) Outcomes of prenatal antidepressant exposure. Am J Psychiatry 159: 2055–2061
St. Clair SM, Schirmer RG (1992) First-trimester exposure to alprazolam. Obstet Gynecol 80: 843–846
Stowe ZN, Strader JR, Nemeroff CB (1998) Psychopharmacology during pregnancy and lactation. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds) Textbook of psychopharmacology, 2nd edn. American Psychiatric Press, Washington, DC, pp 979–996
Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ, Ritchie JC, Sternberg K, Cohen LS, Nemeroff CB (2003) The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations. J Clin Psychiatry 64: 73–80
Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ (2000) Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. Am J Psychiatry 157: 179–184
Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R (2002) Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. Can J Psychiatry 47: 426–436
Weinstein MR (1980) Lithium treatment of women during pregnancy and the post-delivery period. In: Johnson FN (ed) Handbook of lithium therapy. MTP Press, Lancaster, pp 421–429
Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E (1999) Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. JAMA 282(13): 1264–1269
Yerby MS (2003) Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. Epilepsia 44(Suppl 3): 33–40
Yonkers KA, Wisner KL, Stowe et al (2004) Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Am J Psychiatry 161: 608–620
Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar R (1998) Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. Psychol Med 28: 81–91

58 Psychopharmaka und Fahrtüchtigkeit

Hans-Peter Krüger, Yvonne Kaußner und Charlotte Meindorfner

58.1 Überblick

Entsprechend den Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung der Bundesanstalt für Straßenwesen ist die Voraussetzung zum Führen von Kraftfahrzeugen

> bei nachgewiesenen Intoxikationen und anderen Wirkungen von Arzneimitteln, welche die Leistungsfähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeugs beeinträchtigen, bis zu deren völligem Abklingen nicht gegeben. (BASt 2000, S. 44)

Entscheidend ist, ob die medikamentöse Therapie (v. a. die Dauertherapie) psychophysische Leistungsbeeinträchtigungen mit sich bringt, die für das Führen von Kraftfahrzeugen relevant sind. In jedem Fall ist bei Medikamenten, die mit erheblichen Nebenwirkungen wie Verlangsamung oder Konzentrationsstörungen einhergehen, keine Fahreignung gegeben.

Im Folgenden werden einige methodische Aspekte zur Untersuchung solcher Substanzeinflüsse auf die Fahrtüchtigkeit dargestellt und anschließend wesentliche Befunde für die verschiedenen Klassen von Psychopharmaka berichtet. Abschließend werden die sich daraus ergebenden Probleme für die Bewertung der Fahrtüchtigkeit unter einer spezifischen medikamentösen Therapie diskutiert.

58.2 Fahrtüchtigkeitsdiagnostik

58.2.1 Terminologie der Fahrtüchtigkeit

In der Literatur finden sich verschiedene Termini zur Bezeichnung der Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeugs (Kfz). Die **Fahrfertigkeit** ist charakterisiert durch die theoretisch-praktische Fahrkompetenz, die in der Fahrschule erworben und bei der Fahrprüfung unter Beweis gestellt wird. Bei der **Fahreignung** handelt es sich um die zeitlich stabile, von aktuellen Situationsparametern unabhängige Fähigkeit zum Führen eines Kfz (Trait-Variable), während die **Fahrtüchtigkeit** als situativ und zeitlich definierte körperlich-geistige Sicherheit zum Führen eines Kfz anzusehen ist (State-Variable). Bei der Beurteilung von **Fahrtauglichkeit** geht es darum, ob sich (z. B. krankheitsbedingte) psychophysische Mängel einer Person auf die Fahrsicherheit auswirken oder ob der Betreffende die für das Führen eines Kfz relevanten psychophysischen Leistungsanforderungen noch bewältigen kann. Schließlich behandelt die **Verkehrszuverlässigkeit** die persönliche und soziale Verlässlichkeit des Fahrers.

Die Auswirkungen von psychotropen Substanzen betreffen also vorwiegend die **Fahrtüchtigkeit**, da (zumindest bei einer akuten Applikation) von einer zeitlich definierten Wirkung der Substanz ausgegangen wird. Somit gilt es, eine potenzielle, aber zeitlich begrenzte Leistungsbeeinträchtigung zu untersuchen. Dennoch ist zu bedenken, dass eine überdauernde Einnahme psychotroper Substanzen im Rahmen einer chronischen Erkrankung auch den Bereich der **Fahrtauglichkeit** tangieren kann.

58.2.2 Methodische Aspekte und Kriterien zur Untersuchung der Auswirkung von psychotropen Substanzen auf die Fahrtüchtigkeit

Im Folgenden werden die wesentlichen methodischen Ansätze verkehrspsychopharmakologischer Studien kurz beschrieben; ein ausführlicher Überblick findet sich bei Krüger (1995).

Bei einer Metaanalyse zur Untersuchung geringer Alkoholmengen auf das Fahrverhalten und die Verkehrssicherheit benennen Krüger et al. (1990) als **zentrale Indikatoren der Fahrsicherheit** die drei Bereiche
1. Leistung (Reaktion, Aufmerksamkeit, Tracking etc.),
2. psychophysische Funktionen und
3. das beobachtete Fahrverhalten selbst.

Diese Indikatoren können durch verschiedene Testverfahren erfasst und als Kriterien zur Beurteilung von substanzbedingten Beeinträchtigungen der Fahrtüchtigkeit herangezogen werden. Einzelne fahrrelevante Leistungsfunktionen können durch verschiedenste **neuropsychologische Tests** oder spezielle **Leistungstestbatterien** der Fahreignungsdiagnostik geprüft werden. Letztere wurden im Rahmen von Fahrverhaltensstudien validiert (z. B. Bukasa et al. 1990, 2003) und werden üblicherweise an standardisierten Testgeräten, wie beispielsweise dem Act-React-Testsystem 2020 (ART-2020), dargeboten. Diese Tests sind gemäß Anlage 5 FeV (Fahrerlaubnis-Verordnung) zur Prüfung der Mindestanforderungen an Orientierung, Konzentration, Aufmerksamkeit, Reaktionsfähigkeit und Belastbarkeit anerkannt und werden daher auch im Rahmen medizinisch-psychologischer Untersuchungen zur Begutachtung der Fahreignung eingesetzt (*http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/fev/*, 24.8.06). An diesen Tests wird allerdings kritisiert, dass die genannten Merkmalsdimensionen nicht neueren kognitiven Modellen entsprechen und auch keine Operationalisierung der Begriffe vorgenommen wird (Golz et al. 2004).

Als Goldstandard gelten nach wie vor **Fahrverhaltensproben im Realverkehr**, in denen die tatsächliche Fahrleistung bei einer repräsentativen Auswahl an Fahraufgaben überprüft wird. Ein wesentlicher Nachteil bei solchen Feldversuchen ist aber, dass die (wiederholte) Herstellung standardisierter experimenteller Bedingungen im Realverkehr nahezu unmöglich ist.

Zunehmend werden auch **Fahrsimulatoren** unterschiedlicher Ausbaustufen eingesetzt. In der Simulation kann der moderne Straßenverkehr wirklichkeitsnah abgebildet werden, und alle Klienten können unter iden-

tischen Bedingungen untersucht werden. Ebenso erlaubt die Simulation eine gefahrlose und gezielte Herstellung von Grenzsituationen sowie eine exakte Erfassung von zahlreichen Variablen (wie Spurhaltung oder Reaktionszeiten). Oftmals stehen dem Einsatz von Simulatoren jedoch deren Kosten oder ein Mangel an systematischen Validierungsstudien entgegen.

Insgesamt finden sich in der Literatur zahlreiche **experimentelle Untersuchungen** zum Einfluss psychoaktiver Medikamente auf fahrrelevante Leistungsfunktionen (Berghaus 1997). Die Studien sind allerdings nur schwer zu vergleichen, da sie in ihren Maßen für Fahrtüchtigkeit und in wesentlichen Aspekten im Versuchsdesign stark differieren. So werden die Substanzen in unterschiedlichen Dosierungen und in unterschiedlicher Dauer verabreicht. Meist handelt es sich um Studien mit einer Einmalapplikation der Substanz an junge gesunde Probanden, die für die Zielpopulation des getesteten Präparats nicht repräsentativ sind. Studien mit therapierten Patienten finden sich dagegen nur vereinzelt. So ist es auch nicht zu vertreten, das fahrrelevante Risiko einer Substanz anhand von einzelnen Studien zu bewerten. Ein möglicher Zugang, die Aussagen von vielen verschiedenen Studien im Hinblick auf substanzbedingte Einbußen der Fahrtüchtigkeit zu bewerten, ist die Metaanalyse. Eine solche wurde 1997 von Berghaus durchgeführt. Da diese in Umfang und Qualität nach wie vor als einzigartig in diesem Bereich anzusehen ist, soll auf die wesentlichen Befunde in ▶ 58.3 genauer eingegangen werden. Grundsätzlich ist zu empfehlen, verkehrspsychopharmakologische Studien nach einheitlichen Richtlinien durchzuführen, wie sie bereits 1995 im Rahmen des *International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety* (ICADTS) vorgeschlagen wurden (Vermeeren u. deGier 1995). Leider finden diese Richtlinien noch immer zu wenig Beachtung.

Epidemiologische Studien zur Unfallverursachung und -beteiligung sind geeignet, um mit einer Substanz verbundene Unfallrisiken zu bestimmen. Dabei ist wichtig zu beachten, dass reine Prävalenzraten bzw. Auftretenshäufigkeiten in einer Stichprobe von Unfalltoten oder Verletzten keine Aussage über das Risiko einer Substanz erlauben. Man braucht immer den Vergleich zum unfallfreien Verkehr. So muss zur Berechnung des **relativen Unfallrisikos** die Auftretensrate einer Substanz im unfallfreien Verkehr (Expositionsrate) mit ihrer Auftretensrate in einer Unfallpopulation verglichen werden. Epidemiologische Daten zur Expositionsrate sind in der Literatur aber äußerst spärlich zu finden (Krüger 1995). Zudem ist es aufgrund der geringen Auftretenshäufigkeiten im unfallfreien Verkehr kaum möglich, das Risiko einzelner Arten von Medikamenten abzuschätzen. Eine klassische Risikoberechnung (Gegenüberstellung der Expositionsrate in einer repräsentativen Fahrer- und Unfallpopulation), wie sie z. B. von Krüger und Mitarbeitern (Krüger u. Vollrath 2003) für Alkohol geleistet wurde, sind für Medikamente bislang in keiner empirischen Arbeit durchgeführt worden. Insgesamt zeichnet sich ab, dass 5–15% aller unfallfreien Fahrten unter dem Einfluss von Medikamenten stattfinden, während Medikamente bei Unfällen nur minimal häufiger nachweisbar sind, nämlich bei etwa 6–21% der Fälle (de Gier 2006; Krüger 1995). Dies deutet auf ein nur geringfügig erhöhtes Unfallrisiko hin – wobei es sich bei den gefundenen Substanzen primär um Benzodiazepine handelte.

Ist die Expositionsrate nicht bekannt, bieten sich als Alternative so genannte Verursacheranalysen an. Für das **Verursacherrisiko** einer Substanz wird bei Unfällen mit zwei oder mehr Beteiligten bestimmt, wie oft die Substanz bei Unfallverursachern im Vergleich zu Unfallbeteiligten nachgewiesen wurde. Wird eine Substanz häufiger bei Unfallverursachern als bei Unfallbeteiligten gefunden, ist eine erhöhte Gefährdung durch die Substanz plausibel. Solche Analysen liegen aber nur für Benzodiazepine und Opiate vor, da andere Substanzen auch in Unfallstichproben zu selten auftreten. Dabei wurde für Benzodiazepine ein 2- bis 5-fach erhöhtes Risiko berichtet, für Opiate ein schwach erhöhtes Risiko von 1,4 (z. B. Drummer et al. 2004; Longo et al. 2000).

58.3 Gefährdungspotenzial verschiedener Substanzklassen

Im Jahr 2001 legte die Europäische Union in ihren Richtlinien für medizinische Produkte fest, dass bei der Zulassung eines Medikaments in den sog. *Summary of Product Characteristics* (SmPC) auch Informationen zu seinem Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit veröffentlicht werden müssen. Des Weiteren sollten die Beipackzettel so gestaltet sein, dass diese Informationen einprägsam und auch für den Laien verständlich sind. Im Rahmen des *International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety* (ICADTS) wurde ein **dreistufiges Kategoriensystem** vorgeschlagen, das auf einen Entwurf von Wolschrijn zurückgeht (Wolschrijn et al. 1991). Es wurde bereits von einigen europäischen Ländern übernommen und auch teilweise mit positiven Ergebnissen evaluiert (z. B. Belgien: *Groupe de travail de la BLT* 1999; Spanien: Alvarez u. del Rio 2002). Dabei wird das Gefährdungspotenzial von Medikamenten in drei Kategorien unterteilt (Alvarez u. del Rio 2004):

- **Kategorie I:** Präparate, die als sicher anzusehen sind, die Fahrleistung also nicht beeinträchtigen,
- **Kategorie II:** Substanzen, bei welchen von geringen oder mäßigen negativen Effekten ausgegangen wird,
- **Kategorie III:** Medikamente, bei denen schwere Beeinträchtigungen und damit auch eine Gefährdung im Straßenverkehr angenommen wird.

Anhand epidemiologischer Daten kann eine solche Kategorisierung von Medikamenten allerdings nicht vorgenommen werden. Wertvolle Aussagen können aber aus der Metaanalyse experimenteller Untersuchungen von Berghaus (1997) abgeleitet werden. Er analysierte 812 Studien mit 7536 Experimenten und 26.269 Testresultaten. Seine Befunde zu Hypnotika/Sedativa, Antidepressiva, Antipsychotika, Tranquillanzien, Stimulanzien und Opioiden werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Für genaue und damit auch handlungsweisende Informationen wird aber ausdrücklich auf den zitierten Forschungsbericht (Berghaus 1997) verwiesen. Insgesamt belegen seine Daten die Abhängigkeit der Dauer und der Intensität der Leistungsminderungen von vielen Determinanten, wie etwa der Art des Wirkstoffs, der getesteten Dosis, der Zeitspanne zwischen Applikation und Leistungsanforderung, der Therapiedauer oder auch der Schwere der zugrunde liegenden Krankheit.

58.3.1 Hypnotika, Sedativa

Bei **kurz- und mittellang wirksamen** Benzodiazepinen sowie Zopiclon und Zolpidem ist nach einer Applikation der empfohlenen Dosen bis zu 6 h von einer Einschränkung fahrrelevanter Leistungen auszugehen. Für doppelte Dosen verlängert sich die Beeinträchtigung nur unwesentlich. Demnach wäre die Fahrtüchtigkeit bei einer Therapie gegen Schlaflosigkeit tagsüber nicht gefährdet, wenn therapeutische Dosierungen am Abend eingenommen werden. Eine Gabe als Sedativum am Tag sollte aber vermieden werden. Die Einnahme von **lang wirksamen** Substanzen dagegen bedeutet zu jeder Tageszeit eine Gefährdung für den Straßenverkehr.

Bei Mehrfachapplikation sowie bei Patienten in Dauertherapie ist generell mit einem Rückgang der Leistungseinbußen zu rechnen. Dabei gilt: Je kürzer die Wirkungszeit, desto schneller adaptiert der Organismus an die Wirkungen der Substanz.

58.3.2 Antidepressiva

Die Einnahme der untersuchten **Monoaminoxidasehemmer** (MAO-Hemmer) führte weder bei Einmalgabe noch bei Kurzzeittherapie zu signifikanten verkehrsrelevanten Leistungseinbußen. Dagegen zeigten sich bei den **tri- und tetrazyklischen Antidepressiva** (ausreichendes Datenmaterial nur zu Amitriptylin, Mianserin und Imipramin) unter Einmalapplikation 9–10 h lang deutliche Leistungsminderungen, die selbst bei längeren Therapiezeiten anhielten. Die Befunde zu anderen Antidepressiva beruhen auf einer wesentlich geringeren Anzahl von Experimenten. Diese lieferten für Doxepin, Clomipramin und Nortriptylin zumindest Hinweise auf eine Toleranzentwicklung, während sich unter Desipramin, Lofepramin, Maprotilin, Opipramol und Trimipramin keine substanziellen Leistungseinbußen zeigen ließen. Ebenso scheinen die **selektiven Antidepressiva** Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Viloxazin keine relevanten Beeinträchtigungen zu verursachen.

Bei der Therapie von chronisch Kranken unter Dauermedikation ist eine verlässliche Einschätzung der Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit aufgrund des individuellen Dosis-Wirkungs-Profils nur im Einzelfall möglich. Insbesondere ist zu beachten, dass eine adäquate Therapie auch mit Leistungsverbesserungen verbunden sein kann und somit die Teilnahme am motorisierten Straßenverkehr durch die Medikation überhaupt erst ermöglicht wird (Netto-Effekt der Medikation).

58.3.3 Antipsychotika

Fahrrelevante Leistungen (v. a. visuelle Funktionen, Aufmerksamkeit sowie En- und Dekodierungsleistung) sind speziell zu Beginn einer Therapie mit Antipsychotika beeinträchtigt. Die wenigen Studien mit einer Mehrfachapplikation an gesunde Probanden deuten zwar eine Adaptation an, die noch spärlicheren Daten zu therapierten Patienten zeigten aber zumindest nach 14 Tagen noch Einbußen gegenüber unbehandelten Patienten. Neuere Studien sprechen dafür, dass **atypische Antipsychotika** den **konventionellen Antipsychotika** hinsichtlich kognitiver Funktionen und Psychomotorik überlegen sind (Brunnauer et al. 2004).

58.3.4 Tranquillanzien

In dieser Gruppe sind als Abgrenzung zu den bereits genannten Hypnotika/Sedativa die primär anxiolytisch wirksamen Substanzen, hauptsächlich **Benzodiazepine**, zusammengefasst. Eine Einmalapplikation führt durchweg zu einer signifikanten Verminderung der fraglichen Leistungen, wobei eine Differenzierung in mittellang und lang wirksame Substanzen nicht notwendig erscheint. Allenfalls das Nichtbenzodiazepin **Buspiron** ist im Hinblick auf Beeinträchtigungen im Straßenverkehr als relativ günstig anzusehen.

Bei Mehrfachapplikation oder therapierten Patienten ergeben sich zwar positivere, jedoch bei weitem nicht unbedenkliche Befunde. Dieses Ergebnis aus der Metaanalyse korrespondiert mit den oben genannten epidemiologischen Befunden eines erhöhten Unfallrisikos und stellt insofern auch eine Validierung der Ergebnisse aus Metaanalysen dar.

58.3.5 Stimulanzien

Für Stimulanzien zeigten experimentelle Studien mit therapeutischen Dosen eher Leistungsverbesserungen als -einbußen. Die Gefahren liegen hier mehr in der subjektiven Wirkung, dem Nachlassen der Wirkung und in einer möglichen Überdosierung. So kann es bei Überdosierung bzw. missbräuchlicher Einnahme zu einer Überschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit, einer erhöhten Risikobereitschaft sowie zu Koordinationsstörungen, erhöhter Unruhe und Unaufmerksamkeit kommen.

Bei bereits ermüdeten Personen, die Stimulantien zur Kompensation von Müdigkeit einnehmen, wird die Müdigkeit zwar kurzzeitig beseitigt, bei zu langer Leistungsanforderung und einem Nachlassen der Wirkung kann es jedoch zu einer Verstärkung der Müdigkeit kommen. Gleiches gilt, wenn Kombinationspräparate eingenommen werden, bei denen die Sedierung der primären Substanz beispielsweise durch Zugabe von Koffein antagonisiert werden soll.

58.3.6 Opioide

Für Schmerzpatienten und auch für Patienten unter einer Methadonsubstitutionstherapie belegen verschiedene Studien eine Adaptation unter Opioiden (Körner et al. 2006). Eine wichtige Voraussetzung ist hier die längerfristige Einnahme stabiler Dosierungen, eine gute Compliance und v. a. dass keine weiteren Substanzen eingenommen werden. Grundsätzlich muss daher die Beurteilung der Fahrtauglichkeit am einzelnen Patienten geschehen.

58.4 Kombinationswirkung von Medikamenten und Alkohol

In einer Analyse von 113 experimentellen Studien zur Kombinationswirkung von Medikamenten und Alkohol (Krüger 1996) wurden **nur für sedierende**, nicht aber für stimulierende **Präparate** Kombinations- und potenzierende Wechselwirkungen mit Alkohol nachgewiesen. Je stärker sedierend das Medikament war, umso häufiger und bei umso geringerer Alkoholisierung traten solche Wechselwirkungen auf. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass zwar die negativen Nebenwirkungen vieler Substanzen bei chronischer Verabreichung abnehmen oder verschwinden, jedoch nicht die verstärkende Kombinationswirkung mit Alkohol. Alle in der Analyse beobachteten verkehrsrelevanten Wirkungen und Wechselwirkungen waren durch entsprechende Hinweise zur Alkoholvermeidung im Beipackzettel abgedeckt. Allerdings ist zu kritisieren, dass diese Hinweise durch spezifischere Informationen erweitert werden sollten, wie z. B.

Wie lange darf vor und nach der Einnahme kein Alkohol getrunken werden?
Darf bei einer lang andauernden Einnahme nie Alkohol getrunken werden?

58.5 Ausblick

Box

Die bisherige empirische Evidenz zeigt, dass Alkohol nach wie vor das Hauptproblem im Straßenverkehr darstellt und Medikamente – zumindest in therapeutischen Dosierungen – weniger gefährlich erscheinen. Dennoch werden Medikamente im Straßenverkehr angesichts ihrer alterskorrelierten Einnahme, unserer alternden Gesellschaft und der wachsenden Verbreitung des Führerscheins eine zunehmende Herausforderung darstellen, mit der wir uns in konstruktiver Weise auseinandersetzen müssen.

Einschlägige epidemiologische Studien sind bislang nur wenige vorhanden und zudem sehr aufwändig. Ferner sind hier keine differenzierten Ergebnisse zu erwarten, da einzelne, spezifische Substanzen für eine epidemiologische Analyse zu selten auftreten. Dringend notwendig sind standardisierte Experimente, die nach einheitlichen Richtlinien durchgeführt werden, wie sie z. B. von der *ICADTS Working Group* definiert wurden (Vermeeren u. deGier 1995). Kritisch zu bewerten bleibt die Frage nach dem Netto-Effekt von Medikamenten bei therapierten Kranken. Da es sich meist um sehr heterogene Populationen handelt, können standardisierte experimentelle Untersuchungen nur schwer durchgeführt werden. Keine einheitlich akzeptierten Richtlinien gibt es zudem im Hinblick auf die Operationalisierung von Fahrtüchtigkeit. Viel versprechend erscheinen Ansätze, in denen repräsentative und standardisierte Prüfstrecken in High-Fidelity-Fahrsimulatoren eingesetzt werden (Kaußner 2007).

Aktuell wird die Frage der Fahrtüchtigkeit unter Drogen und Medikamenten in einem großen EU-Projekt ausführlich thematisiert (DRUID: *driving under the influence of alcohol, drugs and medicines*; *http://www.druid-project.com/*, 10.7.2007)). Unter anderem soll das Ziel eines europaweit einheitlichen Verkehrswarnhinweises weiter verfolgt werden. Es bleibt zu hoffen, dass hieraus weiterführende Erkenntnisse gewonnen werden, die es letztendlich ermöglichen

- den Patienten besser darüber zu informieren, wie er bei einer gegebenen medikamentösen Therapie seine Fahrtüchtigkeit optimieren kann (Beipackzettel mit detaillierteren Informationen, z. B. zur Dauer oder Dosisabhängigkeit einer potenziellen Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit, Unterschiede zwischen Einfach- und Mehrfachapplikation etc.),

- dem Arzt die Möglichkeit zu geben, aus verschiedenen, therapeutisch gleichwertigen Wirkstoffen gegebenenfalls denjenigen auszuwählen, der die geringste Beeinträchtigung verursacht,
- den Sachverständigen bei Fragen der Unfallschuld vor Gericht und auch dem Gesetzgeber detailliertere Informationen zum Gefährdungspotenzial einzelner Wirkstoffe zu geben.

Literatur

Alvarez FJ, del Rio MC (2002) Medicinal drugs and driving: from research to clinical practice. Trends Pharmacol Sci 32(9): 441–443

Alvarez FJ, del Rio C (2004) Medicinal drugs and driving: from drug-categorization to driver information. The Spanish experience. In : Pompidou Group, Road Traffic and Psychoactive Substances, Seminar organised by the Pompidou Group, Strasbourg, 18–20 June. Council of Europe Publishing, Strasbourg, pp 333–351

Berghaus G (1997) Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit – Metaanalyse experimenteller Studien. Bericht über das Forschungsprojekt FP 2.9108 der Bundesanstalt für Straßenwesen. *http://www.medizin.uni-koeln.de/institute/rechtsmedizin/bastFP29108.pdf* (19.7.2007)

Brunnauer A, Laux G, Geiger E (2004) Fahrtüchtigkeit und psychische Erkrankung. Z Neuropsychol 15(3): 209–218

Bukasa B, Wenninger U, Brandstätter C (1990) Validierung verkehrspsychologischer Testverfahren. Kleine Fachbuchreihe des Kuratoriums für Verkehrssicherheit, Bd 25. Literas, Wien

Bukasa B, Christ R, Ponocny-Seliger E, Smuc M, Wenninger U (2003) Validitätsüberprüfung verkehrspsychologischer Leistungstests für die Fahreignungsbegutachtung. Z Verkehrssicherheit 49(4): 191–197

BASt (Bundesanstalt für Straßenwesen) (Hrsg) (2000) Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung (Bericht der Bundesanstalt für Straßenwesen M115). Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven

Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H et al (2004) The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. Accid Anal Prev 36: 239–248

de Gier H (2006) Medicinal drugs. In : Transportation Research Board, Drugs and Traffic – A Symposium, Woods Hole, Massachusetts, June 20–21 2005, pp 67–78. *http://onlinepubs.trb.org/onlinepubs/circulars/ec096.pdf* (June 10 2007)

Golz D, Huchler S, Jörg A, Küst J (2004) Beurteilung der Fahreignung. Z Neuropsychol 15(3): 157–167

Groupe de travail de la BLT (1999) Influence des médicaments sur les capacités de conduite. Institut Belge pour la Sécurité Routière, Bruxelles

Kaußner Y (2007) Fahrtauglichkeit bei M. Parkinson. Dissertation, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg. *http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/volltexte/2007/2250/* (10.7.2007)

Körner Y, Schnabel E, Krüger HP (2006) Drogen und Opiate im Straßenverkehr. In: Beubler E (Hrsg) Opiatabhängigkeit: Interdisziplinäre Aspekte für die Praxis. Springer, Wien, S 269–280

Krüger HP (1995) Medikamente im Straßenverkehr. Epidemiologische Ergebnisse zu Auftreten und Risiken. In: Krüger HP (Hrsg) Medikamente im Straßenverkehr. Fischer, Stuttgart, S 3–33

Krüger HP (1996) Kombinationswirkung von Medikamenten und Alkohol. Bericht zum FP 2.8707/2 der Bundesanstalt für Straßenwesen (Bericht der Bundesanstalt für Straßenwesen M 64). Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven

Krüger HP, Vollrath M (2003) The alcohol-related accident risk in Germany: procedure, methods and results. Accident Anal Prev 932: 1–9

Krüger HP, Kohnen R, Diehl M, Hüppe A (1990) Auswirkungen geringer Alkoholmengen auf Fahrverhalten und Verkehrssicherheit. Bericht zum FP 8707 der Bundesanstalt für Straßenwesen (Forschungsbericht der Bundesanstalt für Straßenwesen Bd 213). Bergisch-Gladbach

Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ, White JM, White MA (2000) The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability. Accident Anal Prevent 32(5): 613–622

Vermeeren A, deGier J (1995) Methodological guidelines for experimental research in drugs and driving: accomplishments and future needs. In: Krüger HP (Hrsg) Medikamente im Straßenverkehr. Fischer, Stuttgart, S 49–59

Wolschrijn H, de Gier JJ, de Smet PAGM (1991) Drugs and driving: a new categorization system for drugs affecting psychomotor performance. Institute for Drugs, Safety and Behaviour, University of Limburg, Maastricht

Spezielle Arzneimittelinteraktionen

59 Spezielle Arzneimittelinteraktionen

Christoph Hiemke und Pierre Baumann

59.1 Überblick

Eine Wechselwirkung liegt dann vor, wenn die Wirkung der kombinierten Medikamente von der Summe der Einzelwirkungen abweicht (Stockley 2005). Die Wirkung eines Medikaments kann potenziert (**Agonismus**) oder abgeschwächt (**Antagonismus**) werden, oder es kann eine neue Wirkung resultieren (**Idiosynkrasie**).

Arzneimittelwechselwirkungen sind auch in der Psychopharmakotherapie relevant. Manche sind erwünscht und therapeutisch nützlich, z. B. die Kombination eines Antidepressivums mit Lithium zur Augmentation bei unzureichendem Therapieansprechen oder die Kombination von Biperiden mit einem Antipsychotikum zur Unterdrückung motorischer Nebenwirkungen. Es kann aber auch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) resultieren, so z. B. ein Serotoninsyndrom (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie) bei Kombination von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) mit anderen serotonerg wirksamen Substanzen, z. B. von Fluoxetin mit Tramadol.

Bei Arzneimittelwechselwirkungen wird zwischen **pharmakodynamischen** und **pharmakokinetischen** Arzneimittelwechselwirkungen unterschieden. Pharmakodynamische Interaktionen können direkt über die gleiche Wirkstruktur zustande kommen (z. B. bei Kombination von Amisulprid, einem Dopaminantagonisten, und Lisurid, einem Dopaminagonisten, an Dopaminrezeptoren). Häufiger sind jedoch indirekte Effekte, bei denen ein physiologisches System an verschiedenen Wirkstrukturen betroffen ist (z. B. bei Kombination von Sertralin und Moclobemid resultiert durch Hemmung der Serotoninaufnahme einerseits und Hemmung des Abbaus durch Monoaminoxidase (MAO) andererseits eine serotonerge Überstimulation). Pharmakokinetische Interaktionen sind in allen Phasen – Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion – möglich (▶ Kap. 16). Im Darm wurden in den letzten Jahren metabolisierende Enzyme wie Cytochrom P450 (CYP3A) und Membranproteine (z. B. P-Glykoprotein), die den Transport von Medikamenten vom Darm ins Blut limitieren, nachgewiesen. Bisher wurde aber für eine klinische Relevanz von Interaktionen während der Absorption und der Distribution von Psychopharmaka noch kein überzeugender Beleg geliefert. Auch eine Verdrängung aus der Bindung an Transportproteine im Blutplasma ist in der Psychopharmakotherapie praktisch ohne Belang (Benet u. Hoener 2002). Von herausragender Bedeutung sind Interaktionen während der Metabolisierung in der Leber (Cozza et al. 2003).

In der Praxis der Psychopharmakotherapie sind Arzt und Patient mit Arzneimittelwechselwirkungen entweder vor oder nach einer Kombinationstherapie konfrontiert. In der Regel stellen sich folgende oder ähnliche Fragen:

- Ist mit Interaktionen zu rechnen, wenn ein neues Medikament zu einer bestehenden Medikation/Kombination gegeben wird?
- Ist mit besonderen Vorkommnissen zu rechnen, wenn ein Medikament abgesetzt wird (Verlust eines Hemmeffekts oder Nachlassen einer Enzyminduktion)?
- Sind Effekte, die nach Änderung einer Arzneimittelkombination beobachtet wurden, durch Wechselwirkungen zu erklären?

Bei der Beantwortung dieser Fragen sind für die Analyse möglicher Wechselwirkungen zu beachten:

- Wirkungen und Nebenwirkungen der kombinierten Medikamente,
- therapeutische Breite,
- Metabolisierung,
- Hemmung arzneimittelmetabolisierender Enzyme (◘ Tab. 59.1),
- Dauer der Behandlung und
- andere Faktoren, z. B. Enzyminduktion (◘ Tab. 59.2).

Aufgrund der riesigen Zahl möglicher Kombinationen sind Arzneimittelwechselwirkungen kaum zu überschauen. Eine wichtige Hilfe sind Interaktionsprogramme, die über das Internet verfügbar sind (*http://www.psiac.online.de, http://www.mediq.ch*).

Im folgenden Abschnitt (▶ 59.2) sind solche Informationen für einzelne Psychopharmaka zusammengestellt (Benkert u. Hippius 2007; Cozza et al. 2003; Fachinformationen des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie). Es werden Mechanismen, die nach derzeitiger Kenntnis für das Zustandekommen erwünschter und unerwünschter Wirkungen bedeutsam sind, und Substrat- und Hemmeigenschaften der Medikamente an metabolisierenden Enzymen genannt. Zusätzlich werden Hinweise auf Interaktionen gegeben, die von besonderer klinischer Relevanz sein können. Diese Informationen sollen den Umgang mit Arzneimittelkombinationen erleichtern und die Anwendung sicherer machen. Bezogen auf den individuellen Patienten sind darüber hinaus dessen Genetik, Alter, Morbidität oder Lebensgewohnheiten (Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum) zu bedenken. Eine solche Liste kann jedoch nicht vollständig sein. Umfassender sind Interaktionsprogramme (*http://www.psiac.online.de, http://www.mediq.ch*).

Es sollte berücksichtigt werden (◘ Tab. 59.2), dass CYP1A2, CYP3A4 und CYP2C9 stark induzierbar sind, im Gegensatz zu CYP2C19, dessen Induzierbarkeit nur in seltenen und nicht immer überzeugenden Situationen beschrieben wurde. Es gibt keine Hinweise für eine Induzierbarkeit von CYP2D6.

Tab. 59.1. Inhibitoren arzneimittelabbauender Enzyme, die bei Kombinationsbehandlungen mit Psychopharmaka klinische Konsequenzen haben können

Substanz	Cytochrom-P450-Enzym					Andere Enzyme
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4	
Antidepressiva						
Bupropion				X		
Fluvoxamin	X	X	X	X		
Fluoxetin Norfluoxetin				X X		
Moclobemid				X		
Nefazodon					X	
Paroxetin				X		
Antipsychotika						
Chlorpromazin				X		
Fluphenazin				X		
Levomepromazin				X		
Melperon				X		
Promethazin				X		
Thioridazin				X		
Medikamente zur Behandlung von bipolaren affektiven Störungen						
Valproat		X	X			UGT
Medikamente zur Behandlung von Suchterkrankungen						
Bupropion				X		
Psychostimulanzien						
Modafinil		X				
Antibiotika						
Ciprofloxacin	**X**					
Clarithromycin					**X**	
Enoxazin	**X**					
Erythromycin					**X**	
Itraconazol					**X**	
Lomefloxazin	**X**					
Indinavir					**X**	
Antihypertonika						
Diltiazem					**X**	
Metoprolol				X		
Propranolol				X		
Sonstige						
Atorvastatin				X		
Chinidin				X		
Cimetidin	X					
Ethinylestradiol					X	
Ketoconazol					X	
Lovastatin					X	
Metronidazol					X	
Nelfinavir					X	
Omeprazol			X			
Ritonavir					X	
Simvastatin					X	
Verapamil					X	

UGT Uridindiphosphatglucuronosyltransferase (UDP-Glucuronosyltransferase)

Tab. 59.2. Induktoren psychopharmakaabbauender Enzyme, die bei Kombinationsbehandlungen klinische Konsequenzen haben können

Substanz	Cytochrom-P450-Enzym					Andere Enzyme
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4	
Medikamente zur Behandlung von bipolaren affektiven Störungen						
Carbamazepin	X				X	UGT
Felbamat			X			
Psychostimulanzien						
Modafinil					X	
Antibiotika						
Rifabutin					**X**	
Rifampicin	**X**				**X**	
Ritonavir	**X**				**X**	
Antikonvulsiva						
Carbamazepin	**X**	**X**			**X**	
Felbamat					**X**	
Oxcarbazepin					**X**	
Phenobarbital	X		X	X	X	CYB2B6, UGT
Phenytoin	X	X	X		X	CYP2B6, UGT
Sonstige						
Omeprazol	X					
Rauchen	X					

Zusammengestellt nach Benkert u. Hippius (2007), Cozza et al. (2003), Patsalos u. Perucca (2003)
UGT Uridindiphosphatglucuronosyltransferase (UDP-Glucuronosyltransferase)

59.2 Interaktionen von und mit Psychopharmaka

59.2.1 Antidepressiva

Amitriptylin

Amitriptylin hemmt die Aufnahme von Serotonin und Noradrenalin. Dabei sind auch der Metabolit Nortriptylin und hydroxylierte Metabolite wirksam. Mögliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Krampfanfälle, Delir, Störungen der Erregungsleitung des Herzens, im Extremfall Herzstillstand. Bei Kombination mit anderen proarrhythmischen Medikamenten (z. B. Terfenadin) kann sich das kardiotoxische Risiko addieren. Bei Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen (z. B. Amiodaron) besteht insbesondere bei Alterspatienten das Risiko eines anticholinergen Syndroms (Akkomodationstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir). Amitriptylin sollte nicht mit Tranylcypromin kombiniert werden. Es wurden Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfälle und Blutdruckschwankungen berichtet. Amitriptylin wird im Wesentlichen durch CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 und eine UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A4) metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP1A2, CYP2D6 oder CYP3A4 (Tab. 59.1) steigen die Blutspiegel von Amitriptylin und Metaboliten an, und es ist mit UAW zu rechnen. Bei Kombination mit Enzyminduktoren wie Carbamazepin oder Johanniskraut können die Blutspiegel sinken.

Amitriptylinoxid

Amitriptylinoxid ist eine pharmakologisch inaktive Vorstufe, welche durch Metaboliserung in Amitriptylin umgewandelt wird. Die Interaktionen entsprechen denen von Amitriptylin (s. oben).

Bupropion

Bupropion wirkt durch Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin und Dopamin. Eine kritische Nebenwirkung ist die dosisabhängige Auslösung von Krampfanfällen. Bei Kombinationen mit Medikamenten, die die Krampfschwelle herabsetzen können, besteht daher ein erhöhtes Risiko von Krampfanfällen. Bupropion wird im

Wesentlichen über CYP2B6 metabolisiert. Bupropion ist ein Inhibitor von CYP2D6. Bei Kombination mit Medikamenten, die bevorzugt über CYP2D6 abgebaut werden, ist mit einem Anstieg der Wirkspiegel und in Folge mit vermehrten Nebenwirkungen des kombinierten Medikaments zu rechnen.

Citalopram

Citalopram wirkt durch Hemmung der Serotoninaufnahme. Citalopram ist als razemisches Gemisch eingeführt worden, wobei Escitalopram (s. unten; *S*-Citalopram) das pharmakologisch relevante Enantiomer ist. Nebenwirkungen sind Unruhe, Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel, sexuelle Funktionsstörungen. Bei Kombination mit anderen serotonerg stimulierenden Medikamenten (z. B. MAO-Hemmer, Triptane, Tryptophan, Tramadol) besteht das Risiko eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie). Citalopram wird durch CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 und durch Monoaminoxidase metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 (Tab. 59.1) können die Blutspiegel ansteigen. Dies scheint aber klinisch nicht bedeutsam zu sein. Durch Enzyminduktoren wie Carbamazepin oder Johanniskraut können die Blutspiegel sinken.

Clomipramin

Clomipramin wirkt durch Hemmung der Aufnahme von Serotonin, sein Hauptmetabolit *N*-Desmethylclomipramin durch diejenige von Noradrenalin. Die hydroxylierten Metabolite sind auch pharmakologisch wirksam. Mögliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen oder sexuelle Funktionsstörungen. Im Extremfall können Konvulsionen, Delir, Sprachstörungen, Störungen der Reizleitung des Herzens bis hin zum Herzstillstand resultieren, im Wesentlichen durch Interaktionen mit Neurotransmitterrezeptoren. Bei Kombination mit anderen proarrhythmischen Medikamenten (z. B. Terfenadin) kann sich das kardiotoxische Risiko addieren. Bei Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen (z. B. Amiodaron) besteht insbesondere bei Alterspatienten das Risiko eines zentralen anticholinergen Syndroms (Erregung, Delir, Harnretention). Wegen des Risikos eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie) darf Clomipramin nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden. Clomipramin wird durch CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP2C19 oder CYP2D6 (Tab. 59.1) steigen die Blutspiegel an, und es ist mit UAW zu rechnen. Bei Kombination mit Enzyminduktoren wie Carbamazepin oder Johanniskraut (Tab. 59.2) können die Blutspiegel sinken.

Desipramin

Desipramin wirkt durch Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin. Als Nebenwirkungen können Benommenheit, Müdigkeit, innere Unruhe, Delir, Desorientiertheit, orthostatische Dysregulation oder Reizleitungsstörungen des Herzens auftreten. Desipramin sollte nicht mit Antiarrhythmika kombiniert werden. Bei Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen kann ein anticholinerges Syndrom (Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir) auftreten. Desipramin sollte nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden. Es wird im Wesentlichen durch CYP2D6 metabolisiert. Bei Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren (Tab. 59.1) steigen die Blutspiegel an, und es ist mit vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

Doxepin

Doxepin ist ein Gemisch von zwei geometrischen Isomeren, dem *Z*- und *E*-Doxepin. Die Muttersubstanz und ihr aktiver Metabolit Desmethyldoxepin wirken durch Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Nebenwirkungen sind die Folge vielfältiger Interaktionen mit Neurotransmitterrezeptoren wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, orthostatische Hypotonie. Es können Reizleitungsstörungen des Herzens auftreten. Daher sollten Kombinationen mit proarrhythmischen Medikamenten vermieden werden. Doxepin sollte nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden. Bei Kombination mit anticholinerg wirksamen Medikamenten besteht das Risiko eines anticholinergen Syndroms (Akkomodationstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir). Doxepin wird im Wesentlichen über CYP2C19 und daneben über CYP1A2 und CYP2D6 metabolisiert. Daher steigen bei Kombination mit Fluvoxamin oder anderen Inhibitoren dieser Enzyme (Tab. 59.1) die Blutspiegel an, sodass mit vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Duloxetin

Duloxetin wirkt durch Hemmung der Aufnahme von Serotonin und Noradrenalin. Nebenwirkungen sind ähnlich wie die von SSRI. Bei Kombinationen mit MAO-Hemmern besteht das Risiko eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie). Duloxetin wird im Wesentlichen über CYP1A2 und daneben über CYP2D6 metabolisiert. Eine Kombination mit Fluvoxamin oder Ciprofloxazin ist kontraindiziert. Es steigen dann die Blutspiegel von Duloxetin an, sodass mit vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen ist. Duloxetin selbst ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6, bisher ohne Nachweis einer klinischen Relevanz.

Escitalopram

Escitalopram ist das *S*-Enantiomer von Citalopram. Es wirkt durch Serotoninaufnahmehemmung. Bei Überdosierung kann es zu Unruhe, Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Tremor und Schwindel kommen. Bei Kombination mit anderen serotonerg stimulierenden Medikamenten (z. B. MAO-Hemmer, Tryptophan, Tramadol) besteht das Risiko eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie). Escitalopram wird durch CYP2C19 (37%), CYP2D6 (28%) und CYP3A4 (35%) metabolisiert. Bei Kombination von Escitalopram mit Inhibitoren von CYP2C19 wie Omeprazol oder von CYP2D6 (Tab. 59.1) ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Escitalopram zu rechnen. Enzyminduktoren (Tab. 59.2) können die Blutspiegel von Escitalopram senken.

Fluoxetin

Fluoxetin ist ein Razemat aus *S*- und *R*-Fluoxetin. Sein Metabolit Norfluoxetin ist pharmakologisch ebenfalls aktiv. Es wirkt durch Serotoninaufnahmehemmung. Nebenwirkungen sind neben gastrointestinalen Störungen Unruhe, Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel oder sexuelle Funktionsstörungen. Bei Kombination mit anderen serotonerg stimulierenden Medikamenten (MAO-Hemmer, Tryptophan, Tramadol) besteht das Risiko eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie). Fluoxetin ist Substrat von CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Fluoxetin und sein Metabolit Norfluoxetin sind potente Inhibitoren von CYP2D6, wobei Norfluoxetin auch CYP3A4 hemmt. Zu beachten ist dabei auch die lange Halbwertszeit von Norfluoxetin (im Mittel 14 Tage). Dadurch können noch Wochen nach dem Absetzen von Fluoxetin Arzneimittelwechselwirkungen auftreten. Unter Kombination mit Amitriptylin oder anderen trizyklischen Antidepressiva sind schwer wiegende UAW berichtet worden. Daher sollten Kombinationen von Fluoxetin mit trizyklischen Antidepressiva möglichst vermieden oder nur unter Kontrolle der Blutspiegel angewandt werden.

Fluvoxamin

Fluvoxamin wirkt durch Serotoninaufnahmehemmung. Bei Überdosierung kann es zu Unruhe, Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Tremor und Schwindel kommen. Bei Kombination mit anderen serotonerg stimulierenden Medikamenten (MAO-Hemmer, Tryptophan, Tramadol) besteht das Risiko eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie). Fluvoxamin wird durch CYP2D6 und CYP1A2 abgebaut. Es ist ein potenter Inhibitor von CYP1A2 und CYP 2C19. Dies ist insbesondere bei Kombinationen mit Clozapin, trizyklischen Antidepressiva oder anderen Medikamenten zu beachten, die über CYP1A2 oder 2C19 abgebaut werden. Deren Blutspiegel steigen an, und daraus folgend ist mit Wirkverstärkung bzw. vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen. Solche Kombinationsbehandlungen sollten unbedingt mit Kontrolle der Blutspiegel durchgeführt werden.

Imipramin

Imipramin ist ein Wiederaufnahmehemmer von Serotonin und Noradrenalin. Daran ist auch der Metabolit Desipramin beteiligt. Nebenwirkungen sind z. B. Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Krampfanfälle, Delir, Störungen der Erregungsleitung des Herzens, im Extremfall Herzstillstand. Sie resultieren im Wesentlichen durch Interaktionen mit Neurotransmitterrezeptoren. Bei Kombination mit anderen proarrhythmischen Medikamenten (z. B. Terfenadin) kann sich das kardiotoxische Risiko addieren. Bei Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen (z. B. Amiodaron) besteht insbesondere bei Alterspatienten das Risiko eines zentralen anticholinergen Syndroms (Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir). Imipramin darf nicht mit Tranylcypromin kombiniert werden wegen des Risikos eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie). Imipramin wird durch CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 und verschiedene UDP-Glucuronosyltransferasen metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 (Tab. 59.1) steigen die Blutspiegel von Imipramin und seinen Metaboliten an, und es ist mit Wirkverstärkung bzw. UAW zu rechnen. Bei Kombination mit Enzyminduktoren wie Carbamazepin (Tab. 59.2) können die Blutspiegel sinken.

Johanniskraut

Johanniskrautpräparate sind Phytopharmaka. Für einige Präparate wurde eine antidepressive Wirksamkeit nachgewiesen. Als Wirkmechanismus werden Hemmeffekte auf die Aufnahme von Monoaminneurotransmittern und auf Ionenkanäle diskutiert. Bezüglich Interaktionen ist für Hyperforin, einen Inhaltsstoff von Johanniskrautpräparaten, ein enzyminduzierender Effekt nachgewiesen worden (Tab. 59.2). Dies kann bei Kombinationen zu Wirkverlust führen, nachgewiesen für Cyclosporin, Digoxin und Antikonvulsiva.

Maprotilin

Maprotilin ist ein Hemmer der Noradrenalinaufnahme. Nebenwirkungen kommen im Wesentlichen durch Interaktionen mit Neurotransmitterrezeptoren zustande; es können Sedierung, Benommenheit, Kopfschmerzen, orthostatische Hypotonie, Unruhe, Schlafstörungen, Erregungszustände, Krampfanfälle auftreten. Wegen ausgeprägter anticholinerger Wirkung sollte Maprotilin nicht

mit Anticholinergika kombiniert werden zur Vermeidung eines anticholinergen Syndroms (Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir). Wegen möglicher schwerer UAW (Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfälle und starke Blutdruckschwankungen) sollte Maprotilin nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden. Maprotilin wird durch CYP2D6 metabolisiert. Bei Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren (▫ Tab. 59.1) muss daher mit einem Anstieg der Maprotilinspiegel und Wirkverstärkung bzw. Nebenwirkungen gerechnet werden.

Mianserin

Mianserin ist ein razemisches Medikament und wirkt antidepressiv durch Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin. Als Nebenwirkung kann darüber eine orthostatische Hypotonie auftreten. Zusätzlich werden Histamin-H_1-Reptoren blockiert, wodurch es zu einer Sedierung kommen kann. Gelegentlich werden Blutbildveränderungen (Granulozytopenie) beobachtet. Die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertonika kann vermindert werden. Mianserin darf nicht mit Tranylcypromin kombiniert werden. Mianserin wird umfangreich unter Beteiligung von CYP1A2, CYP2D6 und geringfügig durch CYP3A metabolisiert. Für Kombinationen mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen (▫ Tab. 59.1 und 59.2) sind keine klinisch relevanten Interaktionseffekte bekannt.

Mirtazapin

Mirtazapin ist strukturell fast identisch mit Mianserin und auch als Razemat eingeführt worden. Seine Hauptwirkung besteht in der Hemmung von präsynaptischen α_2-Rezeptoren. Es aktiviert die Freisetzung von Serotonin und Noradrenalin. Nebenwirkungen können zusätzlich durch Besetzung von Histaminrezeptoren entstehen. Typisch sind Müdigkeit, Benommenheit und orthostatische Hypotonie. Ein besonderes Problem ist die Gewichtszunahme. Mirtazapin sollte nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden. Es wird durch CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren dieser Enzyme (▫ Tab. 59.1) können die Blutspiegel von Mirtazapin ansteigen, ohne dass dies klinisch bedeutsam ist.

Moclobemid

Moclobemid wirkt antidepressiv durch reversible Hemmung von MAO-A. Typische Nebenwirkungen sind Schlafstörungen und Agitation. Moclobemid sollte mit serotoninstimulierenden Antidepressiva nicht kombiniert werden wegen des Risikos eines Serotoninsyndroms (Hyperthermie, Verwirrtheit, Hyperreflexie, Myoklonus). In Kombination mit Dextromethorphan wurden ähnliche Symptome beobachtet. Moclobemid wird durch CYP2C19 metabolisiert. Moclobemid hemmt CYP2D6 (▫ Tab. 59.2), daher ist bei Kombination mit Substraten von CYP2D6, z. B. Nortriptylin, mit einem Anstieg der Blutspiegel und mit Wirkverstärkung bzw. UAW zu rechnen.

Nortriptylin

Nortriptylin hemmt bevorzugt die Aufnahme von Noradrenalin. Als Nebenwirkungen können Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Schwindel, Hypotonie, Krampfanfälle, Delir, Störungen der Erregungsleitung des Herzens, im Extremfall Herzstillstand auftreten, im Wesentlichen durch Interaktionen mit Neurotransmitterrezeptoren. Bei Kombination mit anderen proarrhythmischen Medikamenten (z. B. Terfenadin) kann sich das kardiotoxische Risiko addieren. Bei Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen (z. B. Amiodaron) besteht insbesondere bei Alterspatienten das Risiko eines zentralen anticholinergen Syndroms (Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir). Amitriptylin sollte nicht mit Tranylcypromin kombiniert werden. Nortriptylin wird im Wesentlichen durch CYP2D6 metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP2D6 (▫ Tab. 59.1) steigen die Blutspiegel von Nortriptylin an, und es ist mit Wirkverstärkung bzw. UAW zu rechnen.

Paroxetin

Paroxetin wirkt durch Hemmung der Serotoninaufnahme. Nebenwirkungen sind Übelkeit, Schläfrigkeit, Schwitzen, Unruhe, Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel, sexuelle Funktionsstörungen. Bei Kombination mit anderen serotonerg stimulierenden Medikamenten (z. B. MAO-Hemmer, Triptane, Tryptophan, Tramadol) besteht das Risiko eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie). Paroxetin wird durch CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP2D6 oder CYP3A4 (▫ Tab. 59.1) können die Blutspiegel ansteigen, dies scheint aber klinisch nicht bedeutsam zu sein. Paroxetin ist ein potenter Inhibitor von CPY2D6. Daher ist bei Kombination mit Substanzen, die Substrat von CYP2D6 sind, mit einem Anstieg der Blutspiegel und Wirkverstärkung bzw. UAW zu rechnen. Durch Enzyminduktoren wie Carbamazepin können die Blutspiegel sinken.

Reboxetin

Reboxetin ist praktisch der einzige selektive Noradrenalinaufnahmehemmer. Mögliche Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Obstipation, Unruhe, Schwitzen, Schlafstörungen und orthostatische Hypotonie. Kombinationen mit anderen Antidepressiva, einschließlich MAO-Hemmern, sind nicht untersucht. Reboxetin, ein Razemat, wird durch CYP3A4 metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren CYP3A4 wie Ketoconazol

(Tab. 59.1) steigen die Blutspiegel von Reboxetin an, allerdings gibt es bisher keine Berichte über Wirkverstärkung oder UAW durch Kombinationsbehandlungen. Bei Kombination mit Enzyminduktoren wie Carbamazepin (Tab. 59.2) können die Blutspiegel sinken.

Sertralin

Sertralin wirkt durch Hemmung der Serotoninaufnahme. Mögliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhö, Mundtrockenheit, Tremor, Schwindel, Schlaflosigkeit, Somnolenz oder sexuelle Funktionsstörungen. Bei Kombination mit anderen serotonerg stimulierenden Medikamenten (z. B. MAO-Hemmer, Triptane, Tryptophan, Tramadol) besteht das Risiko eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie). Sertralin wird durch CYP2D6, CYP2D9, CYP2B6, CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen (Tab. 59.1) gibt es keine Hinweise auf klinisch bedeutsame Effekte.

Tranylcypromin

Tranylcypromin bewirkt eine nichtselektive und irreversible Hemmung der Monoaminoxidase. Typische Nebenwirkungen sind Schlafstörungen, Unruhe und orthostatische Hypotonie. Gefürchtet sind hypertensive Krisen, die mit Tachykardie, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Lichtscheu einhergehen können und die insbesondere durch die Aufnahme tyraminhaltiger Kost (z. B. alter Käse oder Fischkonserven) ausgelöst werden können. Weiterhin werden Angstzustände, Müdigkeit, Herzklopfen, Blutbildveränderungen, Krampfanfälle und sexuelle Funktionsstörungen berichtet. Es sollte nicht mit anderen Antidepressiva, insbesondere serotonergen Antidepressiva, wegen des Risikos eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie) kombiniert werden. Bei erheblichen Risiken des Auftretens pharmakodynamischer Interaktionen sind für Tranylcypromin keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen bekannt, auch nicht für den Hemmeffekt auf CYP2C19, der wahrscheinlich wegen der kurzen Halbwertszeit von Tranylcypromin von 1–3 h nicht bedeutsam ist.

Trazodon

Trazodon wirkt durch schwache Hemmung der Serotoninaufnahme. Mögliche Nebenwirkungen sind Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Mundtrockenheit, orthostatische Hypotonie und Unruhe. Wegen möglicher ventrikulärer Arrhythmien sollte Trazodon nicht mit anderen proarrhythmischen Medikamenten kombiniert werden. Es sollte auch nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden. Bei Kombination mit Benzodiazepinen wird eine verstärkte Sedierung beobachtet. Es wird unter Beteiligung von CYP3A4 metabolisiert. Ein Hemmeffekt auf CYP3A4 ist wahrscheinlich, da die Blutspiegel von Phenytoin oder Digoxin ansteigen, sodass mit vermehrten Nebenwirkungen von Phenytoin und Digoxin zu rechnen ist.

Trimipramin

Trimipramin ist ein schwacher Inhibitor der Aufnahme von Noradrenalin. Das razemische Antidepressivum hemmt auch D_2- und 5-HT_2-Rezeptoren, was ein Grund für seine antipsychotische Wirkung sein könnte. Als Nebenwirkungen können Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Krampfanfälle, Delir, Störungen der Erregungsleitung des Herzens, im Extremfall Herzstillstand resultieren. Bei Kombination mit anderen proarrhythmischen Medikamenten (z. B. Terfenadin) kann sich das kardiotoxische Risiko addieren. Bei Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen (z. B. Amiodaron) besteht insbesondere bei Alterspatienten das Risiko eines zentralen anticholinergen Syndroms (Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir). Trimipramin sollte wegen Wirkpotenzierung und UAW nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden. Trimipramin wird durch CYP2D6 und CYP2C19 metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP2C19 oder CYP2D6, wie Fluvoxamin, Fluoxetin oder Paroxetin (Tab. 59.1), steigen die Blutspiegel von Trimipramin an, und es ist mit Wirkverstärkung und UAW zu rechnen. Bei Kombination sollten die Blutspiegel kontrolliert werden.

Venlafaxin

Venlafaxin, ein Razemat, wirkt in niedrigen Dosen durch Hemmung der Serotoninaufnahme, in hohen Dosen auch durch Hemmung der Noradrenalinaufnahme. Mögliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, innere Unruhe, Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel, Mundtrockenheit, sexuelle Funktionsstörungen, Blutdruckanstieg, orthostatische Hypotonie, Hyponatriämie, Krampfanfälle. Bei Kombination mit anderen serotonerg stimulierenden Medikamenten (z. B. MAO-Hemmer, Triptane, Tryptophan) besteht das Risiko eines Serotoninsyndroms (Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonie). Venlafaxin wird durch CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP2D6 (Tab. 59.1) können die Blutspiegel von Venlafaxin ansteigen, bei gleichzeitigem Abfall des aktiven Metaboliten *O*-Desmethylvenlafaxin. Die klinische Bedeutung ist unklar; es wurde über vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen bei Hemmung von CYP2D6 berichtet.

59.2.2 Antipsychotika

Amisulprid

Amisulprid hemmt D_2- und -D_3-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Hyperprolaktinämie mit Amenorrhö, Galaktorrhö. Des Weiteren können Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit, extrapyramidale Störungen, sexuelle Funktionsstörungen, Schläfrigkeit, Schwindel, Krampfanfälle, Hypotension oder Bradykardien auftreten, in Einzelfällen Torsades de pointes. Wegen der antiarrhythmischen Potenz sollte eine Kombination mit Antiarrhythmika vermieden werden. Vorsicht ist auch bei Kombination mit anderen proarrhythmogenen Medikamenten geboten, da sich das kardiotoxische Risiko addieren kann. Amisulprid wird nur zu 4% metabolisiert. Pharmakokinetische Wechselwirkungen von klinischer Relevanz sind nicht bekannt. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung.

Aripiprazol

Aripiprazol ist ein hochaffiner Antagonist an D_2-Rezeptoren und ein partieller Agonist an D_2- und 5-HT(Serotonin)-Rezeptoren. Mögliche Nebenwirkungen sind Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Sedierung, Mattigkeit. Aripiprazol wird durch CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Es ist anzunehmen, dass die Blutspiegel bei Kombination mit Inhibitoren von CYP2D6 oder CYP3A4 (Tab. 59.1) ansteigen und bei Kombination mit Induktoren von CYP3A4 abfallen. Ob diese Effekte klinisch relevant sind, ist unbekannt.

Benperidol

Benperidol ist ein hochpotenter Dopaminantagonist an D_2-Rezeptoren. Mögliche Nebenwirkungen sind extrapyramidalmotorische Störungen, orthostatische Hypotonie, sexuelle Funktionsstörungen, Hyperprolaktinämie mit Galaktorrhö, Gynäkomastie und Amenorrhö. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Die Wirkung von Antihypertonika kann verstärkt werden. Welche Enzyme am Metabolismus von Benperidol beteiligt sind, ist nicht bekannt. Es gibt keine Berichte über pharmakokinetische Interaktionen.

Chlorpromazin

Chlorpromazin wirkt durch Blockade von D_2-Rezeptoren. Mögliche Nebenwirkungen sind extrapyramidalmotorische Störungen, Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, Unruhe, Schwindel, Kopfschmerzen, Akkomodationsstörungen, Miktionsstörungen, Delir. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Chlorpromazin wird im Wesentlichen über CYP2D6 metabolisiert. Chlorpromazin ist auch Inhibitor von CYP2D6. Daher ist bei Kombination mit CP2D6-Substraten mit Wechselwirkungen zu rechnen, bei Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit vermehrten Nebenwirkungen von Chlorpromazin.

Chlorprothixen

Chlorprothixen wirkt durch Hemmung von D_2-Rezeptoren. Zusätzlich werden 5-HT_2-, H_1-, Acetylcholin- und α-Rezeptoren blockiert. Mögliche Nebenwirkungen sind extrapyramidalmotorische Störungen, Hyperprolaktinämie, Müdigkeit, Schlafstörungen, Benommenheit, Delir, erhöhte Krampfbereitschaft, Blutbildveränderungen. Die Wirkung von L-Dopa, von Dopaminagonisten und von Stimulanzien wird abgeschwächt. Bei Kombination mit Adrenalin kann eine paradoxe Hypotension oder Tachykardie auftreten. Welche Enzyme am Metabolismus von Benperidol beteiligt sind, ist nicht bekannt. Es gibt keine Berichte über pharmakokinetische Interaktionen.

Clozapin

Clozapin ist ein niederaffiner Inhibitor von D_1- und D_2-Rezeptoren und ein hochaffiner Antagonist an D_4-Rezeptoren. Außerdem werden verschiedene 5-HT-, Acetylcholin- und Histaminrezeptoren besetzt. Mögliche Nebenwirkungen sind Sedierung, Senkung der Krampfschwelle, Übelkeit, Hypersalivation, Gewichtszunahme. Gefürchtet ist das Agranulozytoserisiko. Bei Kombination mit Lithium ist die Neurotoxizität gesteigert, die sedierenden Effekte von Antihistaminika oder anderen sedierenden Medikamenten werden verstärkt, ebenso anticholinerge Effekte (Akkomodationstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit). Clozapin wird durch CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, eine Flavinmonoxigenase und in geringem Umfang durch CYP2D6 metabolisiert. Bei Kombination mit Fluvoxamin oder anderen Inhibitoren von CYP1A2 oder CYP2C19 (Tab. 59.1) steigen die Blutspiegel von Clozapin an. Dadurch wird eine Wirkpotenzierung erzielt, aber auch das Risiko des Auftretens von UAW gesteigert. Fluvoxamin, welches bei Patienten, die Clozapin sehr rasch metabolisieren, angewandt wird, sollte nur unter Kontrolle der Blutspiegel von Clozapin kombiniert werden. Bei Kombination mit Enzyminduktoren (Tab. 59.2) können die Blutspiegel sinken.

Flupentixol

Flupentixol wirkt durch D_2-Rezeptor-Blockierung. Daneben werden auch D_1-, 5-HT-, Histamin- und α_1-Rezeptoren blockiert. Mögliche Nebenwirkungen sind extrapyramidalmotorische Störungen, orthostatische Regulationsstörungen mit Hypotonie und Tachykardie. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung und Atemdepression kommen. Bei Kombination mit L-Dopa oder

Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Welche Enzyme am Abbau von Flupentixol beteiligt sind, ist nicht untersucht. Ebenso ist nicht bekannt, ob mit klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionseffekten bei Kombination mit Enzyminhibitoren (◘ Tab. 59.1) oder -induktoren (◘ Tab. 59.2) zu rechnen ist.

Fluphenazin

Fluphenazin wirkt durch D_2-Rezeptor-Blockierung. Daneben werden auch 5-HT-, Histamin- und α_1-Rezeptoren blockiert. Mögliche Nebenwirkungen sind extrapyramidalmotorische Störungen, Sedierung, orthostatische Regulationsstörungen mit Hypotonie und Tachykardie. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung und Atemdepression kommen. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Fluphenazin wird im Wesentlichen durch CYP2D6 metabolisiert. Es ist auch Inhibitor von CYP2D6. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP2D6 (◘ Tab. 59.1) ist mit erhöhten Blutspiegeln, Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

Fluspirilen

Fluspirilen wirkt durch D_2- und D_3-Rezeptorblockade. Daneben werden auch 5-HT-Rezeptoren blockiert. Mögliche Nebenwirkungen sind extrapyramidalmotorische Störungen, Müdigkeit, Sedierung, Speichelfluss, Senkung der Krampfschwelle, Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, orthostatische Regulationsstörungen mit Hypotonie und Tachykardie. Bei Kombination mit Antihypertonika kann die blutdrucksenkende Wirkung gesteigert werden. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung kommen. Welche Enzyme am Abbau von Fluspirilen beteiligt sind, ist nicht untersucht. Ebenso ist nicht bekannt, ob mit klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionseffekten bei Kombination mit Enzyminhibitoren (◘ Tab. 59.1) oder -induktoren (◘ Tab. 59.2) zu rechnen ist.

Haloperidol

Haloperidol wirkt durch Blockade von D_2-Rezeptoren. Daneben werden auch α_1-Rezeptoren antagonisiert. Mögliche Nebenwirkungen sind extrapyramidalmotorische Störungen, Müdigkeit, Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, orthostatische Regulationsstörungen mit Hypotonie und Tachykardie. In seltenen Fällen können ventrikuläre Arrhythmien auftreten. Bei Kombination mit Antihypertonika kann die blutdrucksenkende Wirkung gesteigert werden. Besonders gefürchtet ist das maligne neuroleptische Syndrom mit Fieber, Kreatinkinase-Erhöhung, Muskelstarre, Herzjagen, Bewusstseinseintrübung. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Bei Kombination mit trizyklischen Antidepressiva kann die anticholinerge Toxizität (Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir) der Antidepressiva gesteigert sein. Am Abbau von Haloperidol sind CYP3A4 und CYP2D6 beteiligt. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2D6 (◘ Tab. 59.1) ist mit erhöhten Blutspiegeln sowie Wirkpotenzierung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen. Bei Kombination mit Enzyminduktoren (◘ Tab. 59.2) können die Blutspiegel von Haloperidol absinken.

Levomepromazin

Levomepromazin ist ein niederpotenter Inhibitor von D_2-Rezeptoren. Daneben besitzt es eine starke anticholinerge, adrenolytische, antihistaminerge und antiserotonerge Potenz. Mögliche Nebenwirkungen sind orthostatische Dysregulation mit Hypotonie und Tachykardie, Erregungsleitungsstörungen am Herzen, extrapyramidalmotorische Störungen, Hyperprolaktinämie, anticholinerge Effekte, Senkung der Krampfschwelle. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Die Wirkung von Antihypertensiva kann potenziert werden. Levomepromazin ist Substrat und Inhibitor von CYP2D6. Daher ist bei Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren (◘ Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung bzw. vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

Melperon

Melperon ist ein niederpotentes Antipsychotikum, das seine Wirkung durch Hemmung von 5-HT-, α_1- und D_2-Rezeptoren erzielt. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen sind selten. Beobachtet werden Müdigkeit, orthostatische Dysregulation mit Hypotonie mit reflektorisch beschleunigter Herzfrequenz, passagere Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten, Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, Blutbildveränderungen. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Welche Enzyme am Metabolismus

von Melperon beteiligt sind, ist nicht bekannt. Melperon ist ein Inhibitor von CYP2D6, daher sollte es nur vorsichtig mit Substraten von CYP2D6 kombiniert werden.

Olanzapin

Olanzapin ist ein atypisches Antipsychotikum, das D_1- und D_2-artige Dopaminrezeptoren sowie 5-HT-, Muskarin-, Histamin- und α_1-Rezeptoren blockiert. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen sind selten. Häufige Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit und Gewichtszunahme. Des Weiteren können Eosinophilie, erhöhte Glucose- und Triglyceridspiegel, Schwindel, Bradykardie, orthostatische Hypotonie, Obstipation, Mundtrockenheit, vorübergehende Erhöhungen von Leberenzymaktivitäten, Mattigkeit, Ödeme, mäßig erhöhte Prolaktinspiegel und eine Senkung der Krampfschwelle vorkommen. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Olanzapin wird durch eine UDP-Glucuronosyltransferase, CYP1A2, eine Falvimonooxygenase (FMO3) und in geringem Umfang durch CYP2D6 metabolisiert. Bei Hemmung von CYP1A2 (◘ Tab. 59.1) ist mit einem geringen Anstieg der Blutspiegel von Olanzapin zu rechnen. Raucher weisen im Mittel niedrigere Blutspiegel auf als Nichtraucher, da durch Rauchen CYP1A2 induziert wird. Umgekehrt ist nach einer Entwöhnung mit einem Anstieg der Blutspiegel von Olanzapin und mit einer Wirksteigerung zu rechnen.

Paliperidon

Paliperidon entspricht 9-Hydroxyrisperidon, also dem aktiven Metaboliten von Risperidon. Es blockiert wie Risperidon D_2-artige Dopaminrezeptoren und außerdem 5-HT_2-, α_1- und α_2-Rezeptoren. Mögliche Nebenwirkungen sind Schlaflosigkeit, Agitation, Angstzustände und Kopfschmerzen. Ferner können Somnolenz, Schwäche, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Obstipation, sexuelle Funktionsstörungen, niedriger Blutdruck auftreten. Extrapyramidalmotorische Störungen können ebenfalls vorkommen. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Paliperidon unterliegt keinem Phase-I-Metablismus. Daher ist nicht mit pharmakokinetischen Interaktionen zu rechnen.

Perazin

Perazin ist ein niederpotentes Antipsychotikum, das seine Wirkung durch Hemmung von D_2-Rezeptoren erzielt. Außerdem werden Histamin-, α_1- und Acetylcholinrezeptoren besetzt. Zu Beginn der Therapie können extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auftreten. Vorkommen können außerdem orthostatische Dysregulation mit Hypotonie und reflektorisch beschleunigter Herzfrequenz, Blutbildveränderungen, Störungen der Speichelsekretion, Veränderungen des Augeninnendrucks, Schwitzen, Mundtrockenheit, sexuelle Störungen, Hyperprolaktinämie, Sedierung, Erhöhung von Leberenzymaktivitäten, Schlafstörungen. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Bei Kombination mit Anticholinergika können delirante Zustände auftreten. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Die Wirkung von Antihypertensiva kann abgeschwächt werden. Perazin wird durch CYP2C19 bevorzugt *N*-demethyliert, durch CYP1A2, CYP2D6 sulfoxidiert. Bei Hemmung dieser Enzyme (◘ Tab. 59.1) ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Perazin und mit einer Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen, bei Enzyminduktion (◘ Tab. 59.2) mit einer Wirkabschwächung.

Perphenazin

Perphenazin wirkt durch Hemmung von D_2-Rezeptoren. Es können extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auftreten, ferner können Unruhe, Erregung, Schwindel, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Delir, Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Erregungsleitungsstörungen des Herzens, Hypotonie und Erhöhung der Leberenzymaktivitäten, Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, Senkung der Krampfschwelle und Blutbildveränderungen vorkommen. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Perphenazin wird durch CYP2D6 metabolisiert. Bei Hemmung (◘ Tab. 59.1) ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Perphenazin, Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

Pimozid

Pimozid wirkt durch Hemmung von D_2-Rezeptoren. Es können extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen vorkommen, ferner Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Angst, Kopfschmerz, Hypotension mit Verlängerung des QT-Intervalls bis hin zu Arrhythmien, Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, Benommenheit, Schwindel, Schwitzen, Speichelfluss. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Kombinationen mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern, sollten nicht angewandt werden. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu

einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Die Wirkung von Antihypertonika wird verstärkt. Pimozid wird durch CYP3A4 und CYP1A2 metabolisiert, und es hemmt CYP2D6. Bei Hemmung von CYP3A4, z. B. durch Clarithromyzin (Tab. 59.1), ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Pimozid und mit einer Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen. Kritisch sind kardiotoxische Effekte. Bei Induktion von CYP1A2 (Tab. 59.2) ist mit einer Wirkabschwächung zu rechnen.

Promethazin

Promethazin ist ein potentes H_1-Antihistaminikum mit stark sedierender Wirkung, das keine antipsychotischen Eigenschaften besitzt. Es wirkt antihistaminerg, anticholinerg, antiserotonerg und membranstabilisierend. Typische Nebenwirkungen sind Sedierung, Störungen der Speichelsekretion, Miktionsstörungen, Akkomodationsstörungen, Tachykardie, Gewichtszunahme, sexuelle Funktionsstörungen, Störungen der Temperaturregulation. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Ebenso können Effekte von Anticholinergika und Antihypertonika verstärkt werden. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Promethazin wird bevorzugt durch Glucuronyltransferasen metabolisiert. Es hemmt CYP2D6 (Tab. 59.1).

Quetiapin

Quetiapin ist ein atypisches Antipsychotikum, das D_1- und D_2-Rezeptoren und 5-HT-Rezeptoren hemmt. Als Nebenwirkungen werden Schläfrigkeit, Schwächegefühl, orthostatische Hypotonie, Tachykardie, Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen, Leukopenie, Erhöhungen von Leberenzymaktivitäten, Schwindelgefühl berichtet. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Quetiapin wird bevorzugt durch CYP3A4 und geringfügig auch durch CYP2D6 metabolisiert. Bei Hemmung von CYP3A4 (Tab. 59.1) ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Quetiapin und mit einer Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen, bei Enzyminduktion (Tab. 59.2) mit einer Wirkabschwächung. Es ist bislang nicht bekannt, ob dies klinisch relevant ist.

Risperidon

Risperidon ist ein atypisches Antipsychotikum. Es blockiert D_2-Rezeptoren und außerdem 5-HT- und α_1-Rezeptoren. Mögliche Nebenwirkungen sind Schlaflosigkeit, Agitation, Angstzustände und Kopfschmerzen. Ferner können Somnolenz, Schwäche, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Obstipation, sexuelle Funktionsstörungen, niedriger Blutdruck auftreten. Extrapyramidalmotorische Störungen können ebenfalls vorkommen. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Risperidon wird durch CYP2D6 zu seinem aktiven Metaboliten 9-Hydroxyrisperidon (Paliperidon; s. oben) metabolisiert. CYP3A4 ist ebenfalls beteiligt. Bei Hemmung von CYP2D6 (Tab. 59.1) ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Risperidon und eventuell mit vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

Sulpirid

Sulpirid ist ein niederpotentes Antipsychotikum, das D_2-Rezeptoren hemmt. Typische Nebenwirkungen sind Hyperprolaktinämie, Zyklusstörungen, extrapyramidalmotorische Störungen, Blutdrucksenkung, Einschlafstörungen, Sehstörungen, Transpiration, übermäßige Speichelbildung, Mundtrockenheit oder Gewichtszunahme. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung kommen. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Sulpirid wird im Wesentlichen unverändert eliminiert. Es sind keine pharmakokinetischen Interaktionen bekannt.

Thioridazin

Thioridazin ist ein niederpotentes Antipsychotikum, das D_2-Rezeptoren hemmt und eine ausgeprägte anticholinerge Potenz besitzt. Als Nebenwirkungen können Müdigkeit, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Schwindel, Obstipation, Harnverhalt, Tachykardie, orthostatische Regulationsstörungen vorkommen, es kann eine Herzrhythmusstörung mit verlängertem QT-Intervall auftreten. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung kommen. Die Wirkung von Anticholinergika wird verstärkt. Bei Kombination mit Lithium können extrapyramidalmotorische Symptome vermehrt auftreten. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Thioridazin ist Substrat und Inhibitor von CYP2D6. Auch CYP2C19 ist am Abbau von Thioridazin beteiligt. Bei Hemmung der abbauenden Enzyme (Tab. 59.1) ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Thioridazin und mit einer Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

Ziprasidon

Ziprasidon ist ein atypisches Antipsychotikum, das D_2-artige Dopaminrezeptoren und 5-HT-Rezeptoren blockiert. Außerdem wird die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin gehemmt. Typische Nebenwirkungen sind Benommenheit, Schwindelgefühl, Akathisie, Hypertonie, othostatische Hypertonie, Durchfall und

Übelkeit. Ferner können Tachykardie, Bradykardie, Mundtrockenheit und selten extrapyramidalmotorische Störungen vorkommen. Eine Kombination mit Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, sollte vermieden werden. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten ist mit verstärkter Sedierung oder Atemdepression zu rechnen. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Ziprasidon wird bevorzugt durch eine Aldehydoxidase abgebaut. Des Weiteren sind CYP3A4 und andere Enzyme involviert. Bei Hemmung von CYP3A4 (◘ Tab. 59.1) ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Ziprasidon zu rechnen, allerdings gibt es bisher keine Hinweise, dass dies klinisch relevant ist. Ebenso ist bei Induktion von CYP3A4 (◘ Tab. 59.2) eine Wirkabschwächung wahrscheinlich.

Zotepin

Zotepin hemmt 5-HT-Rezeptoren und D_2-artige Dopaminrezeptoren. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen sind selten. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Atemnot und ein passagerer Anstieg von Leberenzymaktivitäten. Als Folge einer anticholinergen Wirkung können Mundtrockenheit, Obstipation und Akkomodationsstörungen auftreten. Zotepin kann zu einer Hyperprolaktinämie und sexuellen Funktionsstörungen führen. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung kommen. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Zotepin wird bevorzugt durch CYP1A2 und CYP2D6 abgebaut. Bei Hemmung dieser Enzyme (◘ Tab. 59.1) ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Zotepin und mit einer Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen, bei Enzyminduktion (◘ Tab. 59.2) mit einer Wirkabschwächung.

Zuclopenthixol

Zuclopenthixol blockiert D_1- und D_2-artige Dopaminrezeptoren. Außerdem werden 5-HT-Rezpetoren und α-adrenerge Rezeptoren besetzt. Es können Sedierung, Müdigkeit, orthostatische Dysregulation mit Hypotonie, Tachykardie, Erregungsleitungsstörungen des Herzens und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen vorkommen. Bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Die Wirkung von Antihypertensiva kann verstärkt sein. Die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin, Clonidin oder α-Methyldopa kann abgeschwächt sein. Bei Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten kommt es zu einer wechselseitigen Wirkabschwächung. Zuclopethixol wird bevorzugt durch CYP2D6 metabolisiert. Bei Hemmung von CYP2D6 (◘ Tab. 59.1) ist mit einem Anstieg der Blutspiegel von Zuclopenthixol und mit einer Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

59.2.3 Phasenprophylaktika

Carbamazepin

Carbamazepin wird in der Psychopharmakotherapie zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen eingesetzt. Typische dosis- und plasmaspiegelabhängige Nebenwirkungen sind Schwindel, Müdigkeit, Gangunsicherheit und Doppeltsehen. Bei Kombination mit Lithium kann die neurotoxische Wirkung potenziert werden. Carbamazepin wird durch CYP3A4 und in geringem Umfang durch CYP2D6 und CYP1A2 metabolisiert. Bei Kombination mit Medikamenten, die CYP3A4 hemmen (◘ Tab. 59.1), ist mit erhöhten Blutspiegeln und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen. Bei Kombination mit Induktoren von CYP3A4 (◘ Tab. 59.2) sinken die Blutspiegel von Carbamazepin. Dabei ist Carbamazepin selbst ein potenter Induktor von CYP3A4 und anderen Enzymen (◘ Tab. 59.2). Daher sinken die Blutspiegel im Verlauf von drei Wochen nach Einstellungsbeginn ab, und es muss unter Kontrolle der Blutspiegel nachdosiert werden. Ebenso ist bei Kombination mit Carbamazepin auf eine Wirkabschwächung von Medikamenten zu achten, die Substrate von CYP3A4 sind, z. B. Clonazepam, Tiagabin, Alprazolam, Haloperidol, trizyklische Antidepressiva, Haloperidol, Clozapin, Methadon und eine Reihe von Nichtpsychopharmaka.

Lamotrigin

Lamotrigin wird durch Glucuronidierung eliminiert. Es induziert seinen eigenen Metabolismus nur geringfügig, jedoch verkürzt sich die Halbwertszeit bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin oder Phenytoin. Lamotrigin hemmt den Abbau von Valproat, und dieses hemmt seinerseits die Glucuronidierung von Lamotrigin. Daher ist bei dieser Kombination mit vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen (Tremor, Ataxie, Müdigkeit, Sedierung).

Lithiumsalze

Lithium wird zur Prophylaxe manisch-depressiver Episoden und Manien eingesetzt. Zur Behandlung therapieresistenter Depressionen wird Lithium zur Augmentation mit Antidepressiva kombiniert. Typische Nebenwirkungen von Lithium sind Tremor, gastrointestinale Beschwerden, Muskelschwäche, Durst und Polyurie. Anzeichen für neurotoxische Effekte äußern sich durch Trägheit, Verlangsamung, unsicheren Gang, Muskelzuckungen, Hände- oder Fingertremor und undeutliche Sprache. Neurotoxische Wirkungen können durch Kombination

mit Carbamazepin verstärkt werden. Ebenso können Nebenwirkungen von Antipsychotika durch Kombination mit Lithium gesteigert werden. Bei Kombinationen mit Medikamenten, die die Nierenfunktion beeinflussen, verändert sich die Clearance von Lithium.

Valproat

Valproat wird zur Behandlung der Manie eingesetzt. Als Nebenwirkungen können Gewichtszunahme oder -abnahme, Schläfrigkeit oder Tremor auftreten. Valproat kann die Wirkung sedierender Medikamente verstärken. Valproat wird umfangreich durch CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6 und eine Reihe von Phase-II-Enzymen metabolisiert. Es hemmt geringfügig CYP2C9, UDT-Glucuronyltransferasen und Epoxidhydrolasen. Bei Kombination mit Diazepam ist mit einer besonders ausgeprägten Verstärkung der Sedierung zu rechnen, durch pharmakodynamische und -kinetische Wechselwirkungen. Enzyminduzierende Medikamente (Tab. 59.2) senken die Blutspiegel von Valproat.

59.2.4 Anxiolytika und Hypnotika

Alprazolam

Alprazolam wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Als Nebenwirkungen können Verwirrtheit, Muskelschwäche, Ataxie, Bewegungsunsicherheit, Tremor, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Sehstörungen, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit und gastrointestinale Störungen auftreten. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, wobei bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten ist (Sturzgefahr). Die Kombination mit Opiatanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen. Alprazolam wird im Wesentlichen durch CYP3A4 metabolisiert. Entsprechend ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren von CYP3A4 (Tab. 59.2) mit dem Nachlassen der Wirkung zu rechnen.

Bromazepam

Bromazepam wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Mattigkeit, verlängerte Reaktionszeit, Kopfschmerzen und Niedergeschlagenheit. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, wobei bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten ist (Sturzgefahr). Die Kombination mit Opiatanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen. Bromazepam scheint durch CYP1A2 metabolisiert zu werden. Daher ist bei Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren von CYP1A2 (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Brotizolam

Brotizolam wirkt hypnotisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Konzentrationsstörungen und Müdigkeit nach dem Erwachen. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist eine gegenseitige Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung möglich. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien ist mit verstärkter relaxierender Wirkung zu rechnen. Brotizolam bildet aktive Metabolite. Die an der Bildung beteiligten Enzyme sind nicht bekannt. Bei Kombination mit Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen (Tab. 59.1) sind eine Wirkverstärkung und vermehrte Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) eine abgeschwächte Wirkung zu bedenken.

Buspiron

Buspiron wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $5\text{-}HT_{1A}$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Schwindelgefühl. Bei Kombination mit anderen angstlösenden Arzneimitteln ist mit Wirkverstärkung zu rechnen. Bei Kombination mit MAO-Hemmern besteht die Gefahr einer hypertensiven Krise. Buspiron wird durch CYP3A4 metabolisiert. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Chlordiazepoxid

Chlordiazepoxid wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, verlängerte Reaktionszeit und Verwirrtheit. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, wobei bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten ist (Sturzgefahr). Chlordiazepoxid scheint durch CYP3A4 metabolisiert zu werden. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit In-

duktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Clobazam

Clobazam wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, verlängerte Reaktionszeit, Benommenheit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Ataxie. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien kann die relaxierende Wirkung verstärkt werden, wobei bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten ist (Sturzgefahr). Clobazam scheint durch CYP3A4 metabolisiert zu werden. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Clonazepam

Clonazepam wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, verlängerte Reaktionszeit oder Verwirrtheit. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, wobei bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten ist (Sturzgefahr). Clonazepam wird durch CYP3A4 metabolisiert. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Clotiazepam

Clotiazepam wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Muskelrelaxation, Artikulationsstörungen, verlängerte Reaktionszeit, Benommenheit und Schwindelgefühl. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien kann die relaxierende Wirkung verstärkt werden, wobei bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten ist (Sturzgefahr). Die am Metabolismus von Clotiazepam beteiligten Enzyme sind nicht bekannt. Daher ist eine Vorhersage von Interaktionen bei Kombination mit Enzyminhibitoren (Tab. 59.1) oder -induktoren (Tab. 59.2) nicht möglich.

Diazepam

Diazepam und seine aktiven Metabolite (z. B. Nordazepam, mit einer besonders langen Halbwertszeit) wirken anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Schwindelgefühl, Ataxie und Verwirrtheit. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien kann die relaxierende Wirkung verstärkt werden, dies ist bei älteren Patienten besonders zu beachten (Sturzgefahr). Diazepam wird durch CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 und CYP2C9 metabolisiert. Bei Kombination mit CYP1A2-, CYP2C19- oder CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) ist mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen, bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Flunitrazepam

Flunitrazepam wirkt hypnotisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und verlängerte Reaktionszeit. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, wobei ältere Patienten besonders gefährdet sind (Sturzgefahr). Flunitrazepam wird durch CYP3A4 metabolisiert. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Flurazepam

Flurazepam wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, verlängerte Reaktionszeit oder Verwirrtheit. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, wobei bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten ist (Sturzgefahr). Flurazepam scheint durch CYP3A4 metabolisiert zu werden. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Lorazepam

Lorazepam wirkt anxiolytisch und hypnotisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit und Schwindelgefühl. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wir-

kung verstärkt, was bei älteren Patienten besonders zu beachten ist (Sturzgefahr). Lorazepam wird durch direkte Glucuronidierung metabolisiert. Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

Medazepam

Medazepam wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, verlängerte Reaktionszeit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Ataxie. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, welches bei älteren Patienten besonders zu beachten ist (Sturzgefahr). Medazepam scheint durch CYP3A4 metabolisiert zu werden. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Nitrazepam

Nitrazepam wirkt hypnotisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Somnolenz, verringerte Aufmerksamkeit, Müdigkeit, Verwirrtheit, Muskelschwäche, Ataxie, Bewegungsunsicherheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Sehstörungen. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, wobei bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten ist (Sturzgefahr). Nitrazepam scheint durch CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert zu werden. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4- und CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

Nordazepam

Nordazepam wirkt anxiolytisch und hypnotisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, verlängerte Reaktionszeit, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Bewegungsunsicherheit und Verwirrtheit. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, was bei älteren Patienten besonders zu berücksichtigen ist (Sturzgefahr). Nordazepam wird durch CYP1A2 zu Oxazepam (s. unten) umgewandelt. Bei Kombination mit Inhibitoren von CYP1A2 (Tab. 59.1) ist mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Oxazepam

Oxazepam wirkt anxiolytisch und hypnotisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit am Tage, verlängerte Reaktionszeit, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen, anterograde Amnesie und Ataxien. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, was bei älteren Patienten besonders zu beachten ist (Sturzgefahr). Oxazepam wird durch direkte Glucuronidierung abgebaut. Es sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen bekannt.

Prazepam

Prazepam ist eine pharmakologisch inaktive Vorstufe, die durch Metabolisierung in Nordazepam umgewandelt wird (Wechelwirkungen s. oben).

Temazepam

Temazepam wirkt hypnotisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Tagesmüdigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen und Bewegungsunsicherheit. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, was bei älteren Patienten besonders zu beachten ist (Sturzgefahr). Temazepam unterliegt keinem Phase-I-Metabolismus.

Triazolam

Triazolam wirkt anxiolytisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, verlängerte Reaktionszeit und Verwirrtheit. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Bei Kombination mit Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt, welches bei älteren Patienten besondere Vorsicht erfordert (Sturzgefahr). Triazolam wird durch CYP3A4 metabolisiert. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Zaleplon

Zaleplon wirkt hypnotisch durch Aktivierung von $GABA_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwäche, Schläfrigkeit und Schwindel. Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Zaleplon wird durch CYP3A4 meta-

bolisiert. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (◻ Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (◻ Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Zolpidem

Zolpidem wirkt hypnotisch durch Aktivierung von GABA$_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Benommenheit, Verwirrtheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, vermindertes Reaktionsvermögen, Ataxie, Muskelschwäche und Sehstörungen (Doppelsehen). Bei Kombination mit anderen sedierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen. Zolpidem wird bevorzugt durch CYP3A4 metabolisiert, darüber hinaus auch durch CYP1A2 und CYP2C9. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (◻ Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (◻ Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

Zopiclon

Zopiclon wirkt hypnotisch durch Aktivierung von GABA$_A$-Rezeptoren. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Mattigkeit, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Muskelschwäche, Gangunsicherheit. Bei Kombination mit anderen sedierenden oder muskelrelaxierenden Arzneimitteln ist mit gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung zu rechnen (Sturzgefahr). Zopiclon wird durch CYP3A4 metabolisiert. Daher ist bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (◻ Tab. 59.1) mit Wirkverstärkung und vermehrten Nebenwirkungen und bei Kombination mit Induktoren (◻ Tab. 59.2) mit abgeschwächter Wirkung zu rechnen.

59.2.5 Antidementiva

Donepezil

Donepezil wirkt antidementiv durch Hemmung der Acetylcholinesterase im Gehirn. Typische Nebenwirkungen sind Durchfall, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit. Donepezil wird durch CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Wechselwirkungen sind bei Kombination mit Anticholinergika und Cholinomimetika zu erwarten. Klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden bis jetzt nicht berichtet.

Galantamin

Galantamin wirkt antidementiv durch Aktivierung nikotinischer Acetylcholinrezeptoren und Hemmung von Acetylcholinesterase im Gehirn. Typische Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Dyspepsie, Appetitminderung, Erschöpfung, Schwindel, Kopfschmerzen und Somnolenz. Galantamin wird durch CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Wechselwirkungen sind bei Kombination mit Anticholinergika und Cholinomimetika zu erwarten. Auf klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen gibt es bisher keine Hinweise.

Memantine

Memantine wirkt antidementiv durch Hemmung von NMDA-Rezeptoren im Gehirn. Typische Nebenwirkungen sind Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Bei Kombination mit Antipsychotika ist mit einer Wirkminderung zu rechnen, umgekehrt können die Wirkungen von L-Dopa, Dopaminagonisten und Anticholinergika verstärkt sein. Memantine ist ein Hemmer von CYP2B6. Klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden bisher nicht berichet.

Rivastigmin

Rivastigmin wirkt antidementiv durch quasi-irreversible Hemmung von Acetylcholinesterase im Gehirn. Typische Nebenwirkungen sind Asthenie, Anorexie, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Somnolenz. Wechselwirkungen sind bei Kombination mit Anticholinergika und Cholinomimetika zu erwarten. Für klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen gibt es bisher keine Hinweise.

59.2.6 Schlussfolgerungen

Obige Darstellung verweist auf pharmakodynamische und/oder pharmakokinetische Interaktionen von einzelnen Psychopharmaka mit anderen Psychopharmka oder mit somatischen Medikamenten bei Polymedikationen, indem die diesbezüglichen Eigenschaften der Medikamente einzeln beschrieben werden. Dieses Gebiet erweitert sich durch die zunehmenden Kenntnisse über metabolische Enzyme, Transport- und Rezeptormoleküle ständig. Das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen bei Kombinationsbehandlungen sollte möglichst realistisch eingeschätzt werden. Therapeutisches Drug Monitoring und pharmakogenetische Tests (Baumann et al. 2004; Jaquenoud et al. 2006) können helfen, risikoreiche Kombinationen relativ sicher anzuwenden. Damit soll auch verhindert werden, dass Medikationen überstürzt abgesetzt werden, weil damit neue Probleme entstehen. Ziel einer Kombinationsbehandlung muss es sein, die Medikamente maßgeschneidert auf den individuellen Patienten abzustimmen. Um dieses zu erreichen, sind auch die oben erwähnten Interaktionsprogramme (▶ 59.1) sehr wertvoll.

Literatur

Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 37: 243–265

Benet LZ, Hoener BA (2002) Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Therapeutics 71: 115–121

Benkert O, Hippius H (2007) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Cozza KL, Amstrong SC, Oesterheld JR (2003) Drug interaction principles for medical practice. Cytochrome P450s, UGTS, P-glycoproteins, 2nd edn. American Psychiatric Publishing, Washington, DC

Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P (2006) Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. Drug Safety 29: 735–768

Patsalos PN, Perucca E (2003) Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. Lancet Neurology 2: 347–356

Stockley I (2005) Drug interactions, 7th edn. Pharmaceutical Press, London

A

Anhang

Farbtafeln

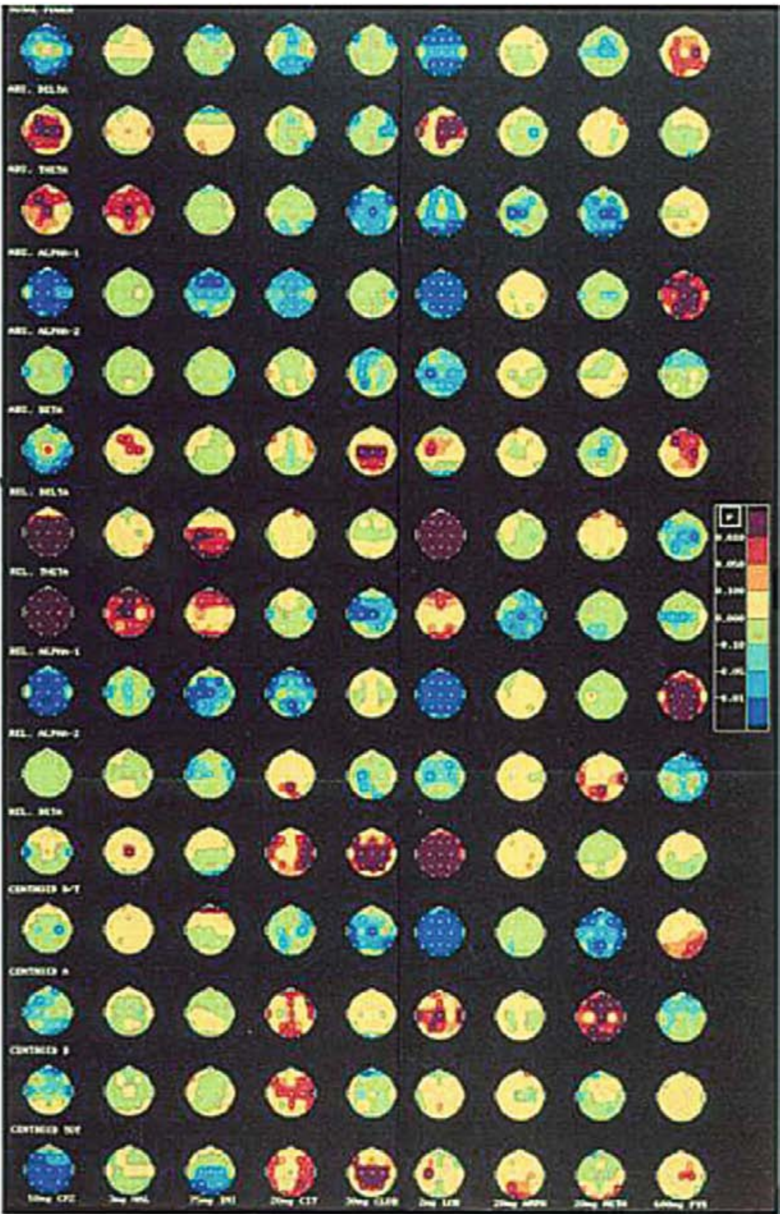


Abb. 12.1. *Statistical probability maps* (SPM) hinsichtlich der EEG-Unterschiede zwischen neun repräsentativen Medikamenten der Hauptpsychopharmakaklassen und Plazebo nach akuter oraler Verabreichung (Zeit des pharmakodynamischen Wirkungsmaximums meist 2 h nach Medikation). Gezeigt werden Unterschiede in 15 EEG-Variablen (*von oben nach unten*), gesehen aus der Vogelperspektive. *Weiße Punkte:* Elektrodenpositionen. *Orange*, *Rot* und *Dunkelrot* stellen eine signifikante ($p < 0{,}10; 0{,}05; 0{,}01$) Zunahme im Vergleich zu Plazebo dar, *Dunkelgrün*, *Hellblau* und *Dunkelblau* eine signifikante ($p < 0; 10; 0{,}05; 0{,}01$) Abnahme. *Von links nach rechts* lassen sich unterschiedliche Veränderungen nach Einzeldosen von 50 mg Chlorpromazin (*CPZ50*, n = 15), 3 mg Haloperidol (*HAL3*, n = 20), 75 mg Imipramin (*IMI75*, n = 15), 20 mg Citalopram (*CIT20*, n = 20), 30 mg Clobazam (*CLB30*, n = 15), 2 mg Lorazepam (*LOR2*, n = 15), 20 mg Amphetamin (*AMP20*, n = 15), 20 mg Methamphetamin (*MET20*, n = 20) und 600 mg Pyritinol (*PYR600*, n = 12) erkennen. Während beispielsweise 50 mg Chlorpromazin zu einer Zunahme der absoluten δ/θ-Power und Abnahme der α-Power führt (ZNS-Sedierung), sieht man nach 600 mg Pyritinol eine Zunahme der absoluten α-1 und β-Power (Vigilanzverbesserung)

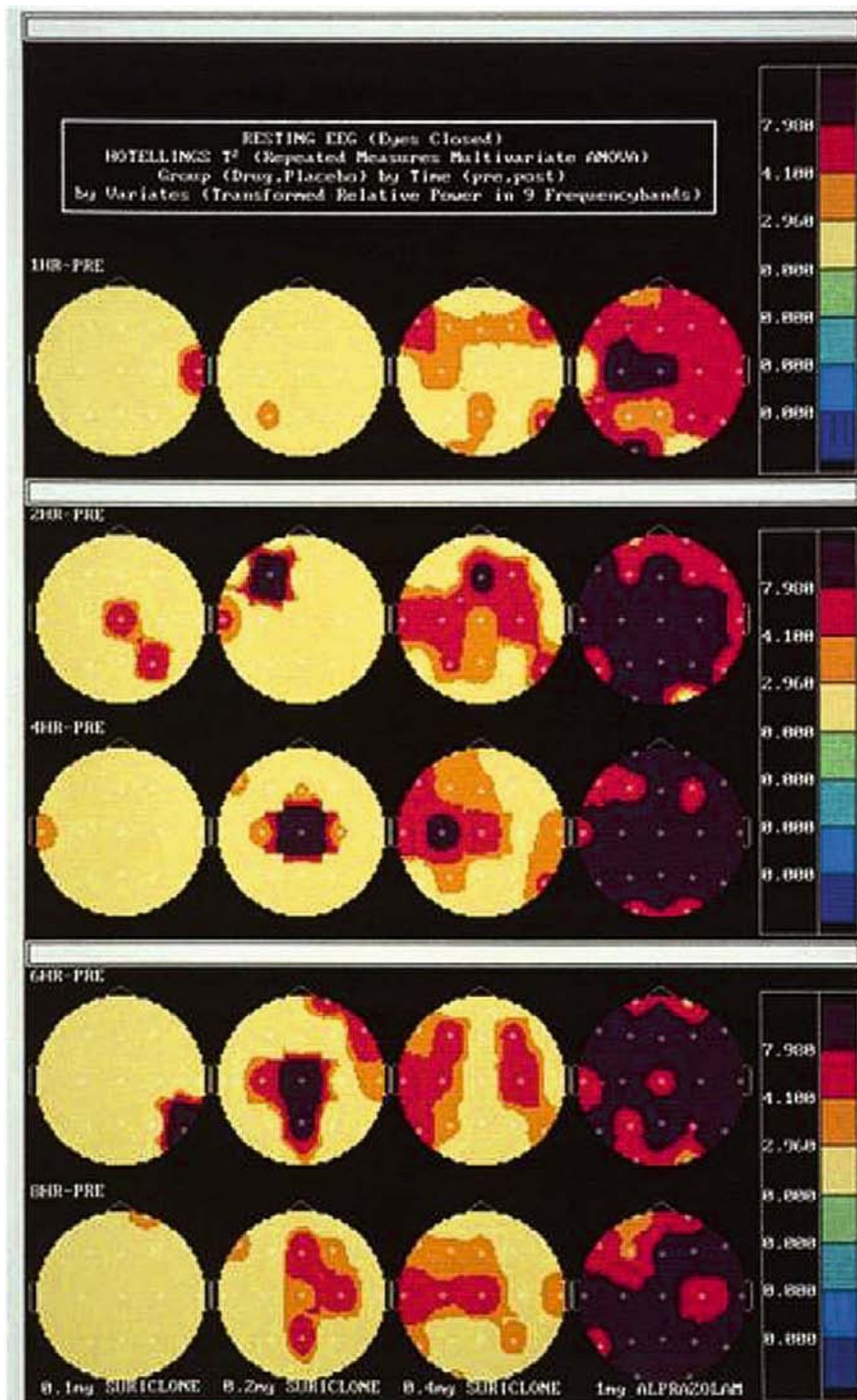


Abb. 12.2. Maps hinsichtlich der EEG-Unterschiede zwischen 0,1 mg, 0,2 mg und 0,4 mg Suriclon und 1 mg Alprazolam (*von links nach rechts*) im Vergleich zu Plazebo 1, 2, 3, 6 und 8 h nach Medikation (*von oben nach unten*), gesehen aus der Vogelperspektive (Nase *oben*, linkes Ohr *links*, rechtes Ohr *rechts*). *Weiße Punkte:* Elektrodenpositionen. Die Maps beruhen auf Hotelling-T^2-Tests basierend auf multivariaten Varianzanalysen (MANOVA) der relativen Power in neun Frequenzbändern [ln(power%/100 – power%) Transformation] für jede einzelne Elektrode (Ruhe-EEG, n = 15). Die *Farbskala* zeigt T^2-Werte, wobei *warme Farben* signifikante Unterschiede darstellen: > 2,96 = p < 0,10; > 4,1 = p < 0,05; > 7,98 = p < 0,01. Mit steigenden Dosen übt Suriclon im Vergleich zu Plazebo eine zunehmende zentrale Wirkung aus, die sich topographisch zuerst über dem Vertex, rechtsparietalen und temporalen Regionen erkennen lässt. Die enzephalotrope Wirkung der Einzeldosen setzt bereits in der ersten Stunde nach Medikation ein und hält bis zur 8. Stunde an. Die Referenzsubstanz 1 mg Alprazolam erzielt die stärksten ZNS-Effekte

Totale Power

Absolute Power: DELTA

THETA

ALPHA1

ALPHA2

BETA

Relative Power: DELTA

THETA

ALPHA1

ALPHA2

BETA

Zentroide: DELTA-THETA

ALPHA

BETA

TOTAL

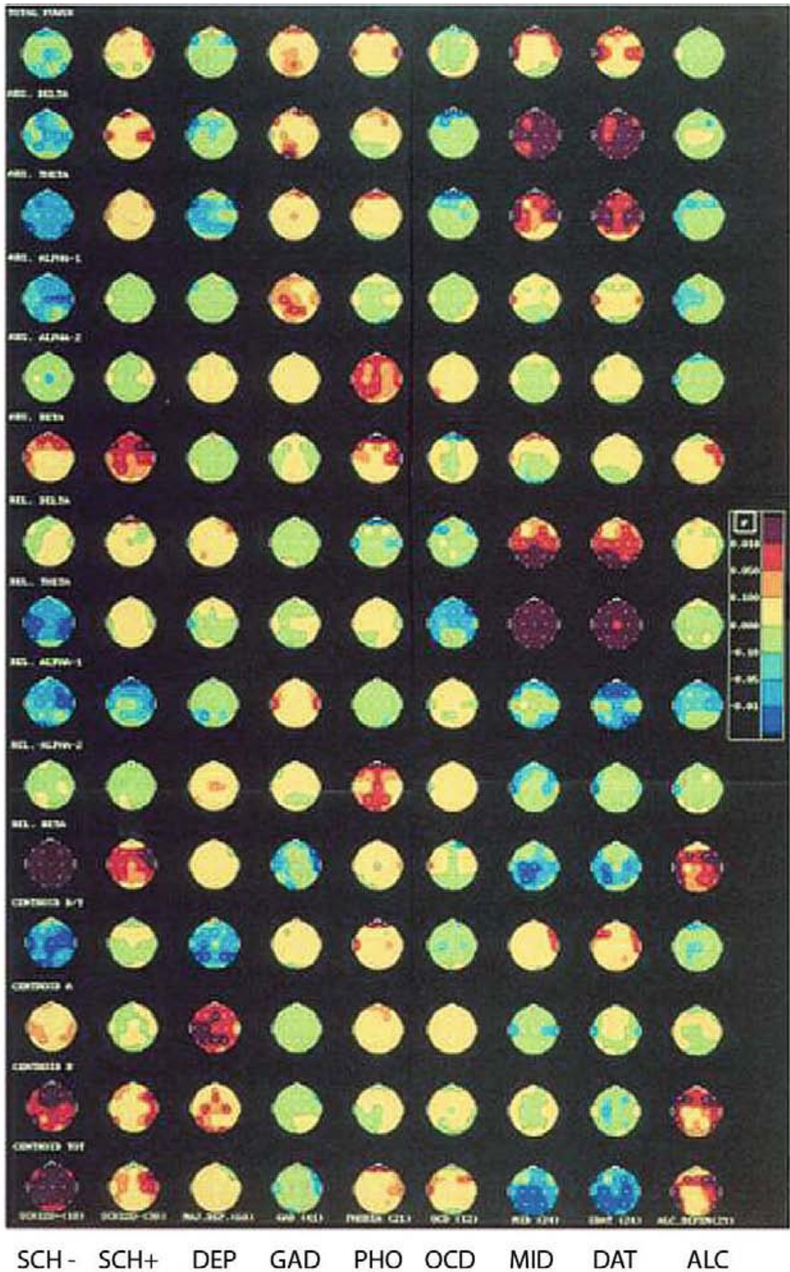


Abb. 12.3. Maps hinsichtlich der EEG-Unterschiede zwischen neun Gruppen psychischer Erkrankungen und normalen Kontrollen. Für die technische Beschreibung der Maps und die Farbskala Abb. 12.1. *Von links nach rechts* lassen sich unterschiedliche Veränderungen bei Patienten mit Schizophrenie mit vorwiegender Negativsymptomatik (*SCH–*, n = 18) und vorwiegender Positivsymptomatik (*SCH+*, n = 30), Depression (*DEP*, n = 60), generalisierter Angststörung (*GAD*, n = 41), Agoraphobie (*PHO*, n = 21), Zwangsstörung (*OCD*, n = 12), Multiinfarktdemenz (*MID*, n = 24), Alzheimer-Demenz (*DAT*, n = 24), Alkoholabhängigkeit (*ALC*, derzeit abstinent, n = 29) im Vergleich zu normalen Kontrollen erkennen. Schizophrene mit vorwiegender Positivsymptomatik zeigen beispielsweise eine Reduktion der absoluten δ- und θ-Power, während sich bei Schizophrenen mit vorwiegender Negativsymptomatik eine Erhöhung findet

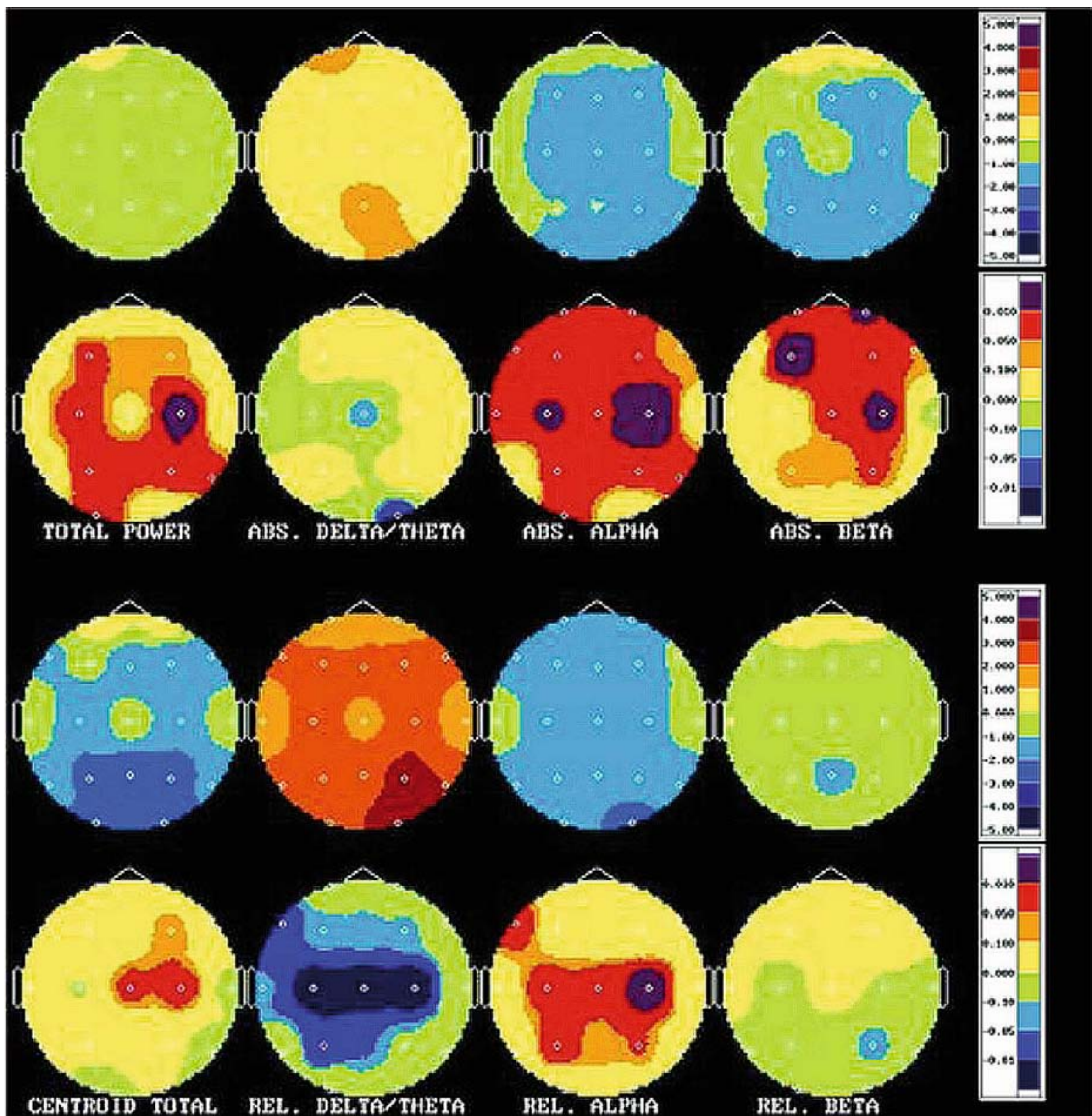


Abb. 12.4. Zum elektrophysiologischen Schlüssel-Schloss-Prinzip in der Diagnose und Therapie psychischer Erkrankungen. *Zeile 1 und 3*: Unterschiede zwischen einer 56-jährigen Patientin mit Alzheimer-Demenz (atypische oder gemischte Form) (ICD-10: F00.2) und einer altersentsprechenden normalen Kontrollgruppe, dargestellt in Z-Werten (Unterschiede zur Norm in Zahl der Standardabweichungen von der Norm) in Gesamtleistung, absoluter δ/θ-, α- und β-Power (*Zeile 1*) sowie im Gesamtzentroid, der relativen δ/θ-, α- und β-Power (*Zeile 3*). *Zeile 2 und 4*: Unterschiede zwischen 600 mg Pyritinol und Plazebo bei Gesunden (Gesamtleistung, absolute δ/θ-, α- und β-Power in *Zeile 2*, Gesamtzentroid, relative δ/θ-, α- und β-Power in *Zeile 4*). *Gelb und Hellgrün* stellen eine Zunahme bzw. Abnahme im Bereich von einer Standardabweichung von der Norm dar, *Ocker und Dunkelgrün* Unterschiede zwischen einer und zwei Standardabweichungen, *Rot* eine signifikante Zunahme von zwei oder mehr Standardabweichungen von der Norm und *Blau* eine signifikante Abnahme von zwei oder mehr Standardabweichungen von der Norm. Die EEG-Veränderungen bei Gesunden nach Verabreichung des Nootropikums sind den durch die Erkrankung hervorgerufenen Alterationen entgegengesetzt (Schlüssel-Schloss-Prinzip)

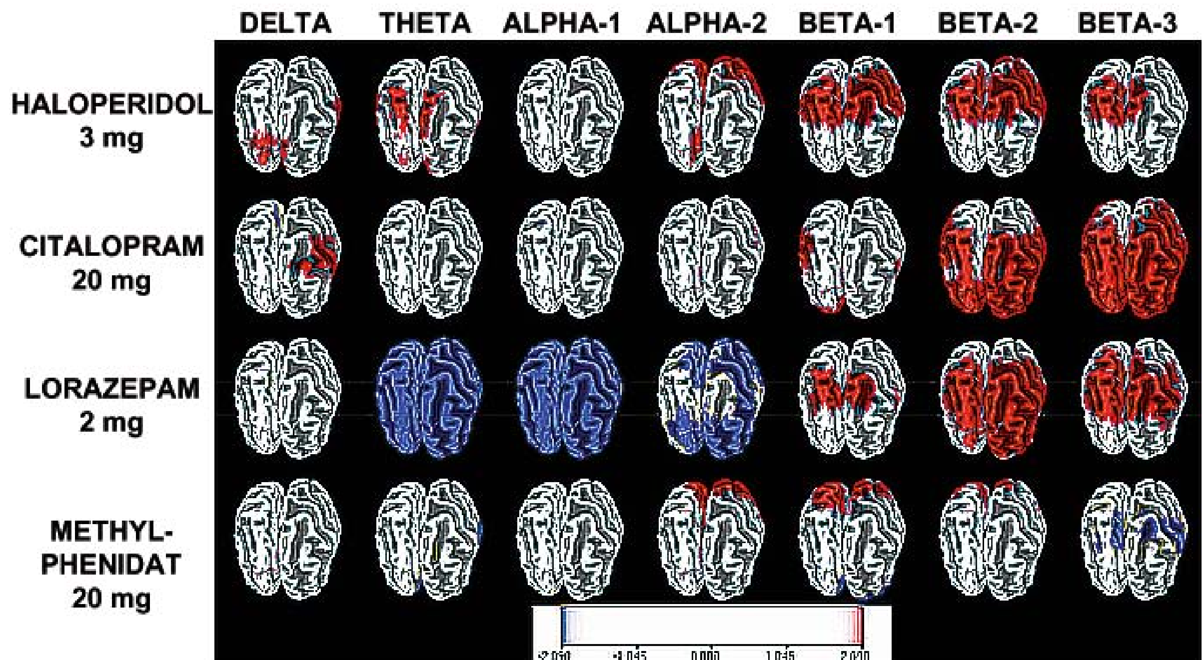


Abb. 12.5. EEG-LORETA-Images der Unterschiede zwischen repräsentativen Medikamenten der vier Hauptpsychopharmakaklassen und Plazebo bei 20 normalen Probanden, projiziert auf die Kortexoberfläche. Ansicht von oben/vorne; anatomische Strukturen sind in *Grautönen* dargestellt, *Rot* zeigt eine Zunahme, *Blau* eine Abnahme der zerebralen kortikalen Aktivität im Vergleich zu Plazebo ($p < 0{,}05$). Die akute orale Verabreichung von 3 mg des Antipsychotikums Haloperidol, 20 mg des Antidepressivums Citalopram, 2 mg des Tranquilizers Lorazepam und 20 mg des Psychostimulans Methylphenidat zeigt in den sieben dargestellten Frequenzbändern unterschiedliche regionale Effekte auf die elektrophysiologische Hirnfunktion zum Zeitpunkt des pharmakodynamischen Wirkungsmaximums (Haloperidol: 4 h, Citalopram: 6 h, Lorazepam: 6 h, Methylphenidat: 4 h nach Medikation); maximale t-Werte (t_{max}) und Anzahl der signifikant veränderten Voxels Tab. 12.1

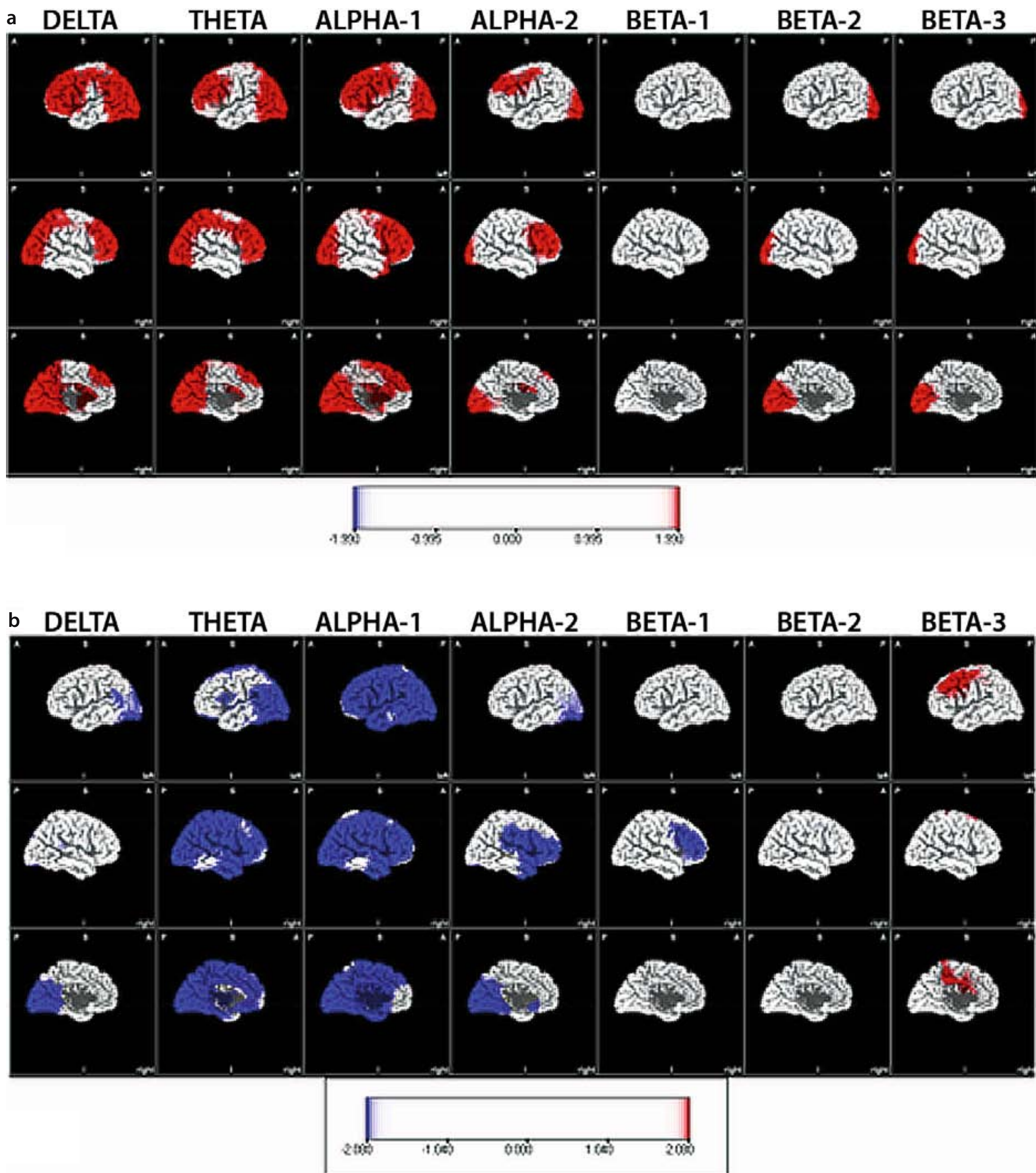


Abb. 12.6. LORETA-Images der Unterschiede (**a**) zwischen Patienten mit generalisierter Angststörung (GAD) und normalen Kontrollen (n = 44) und (**b**) zwischen dem anxiolytischen Sedativum Somnium (1 mg Lorazepam + 25 mg Diphenhydramin) und Plazebo (n = 22). EEG-tomographische Unterschiede wurden zur Darstellung auf die Kortexoberfläche der linken und rechten Hemisphäre sowie auf den medialen Anteil der linken Hemisphäre projiziert. *Rot* zeigt eine signifikante ($p < 0{,}05$) Zunahme in der LORETA-Power der sieben verschiedenen Frequenzbänder, *Blau* eine signifikante Abnahme ($p < 0{,}05$). Anatomische Strukturen sind in *Grautönen* dargestellt. Während medikationsfreie GAD-Patienten eine signifikante Vermehrung im δ-, θ-, α-1- und α-2-Frequenzbereich zeigen, kommt es nach der Behandlung mit dem anxiolytischen Sedativum zu entgegengesetzten Veränderungen (Schlüssel-Schloss-Prinzip)

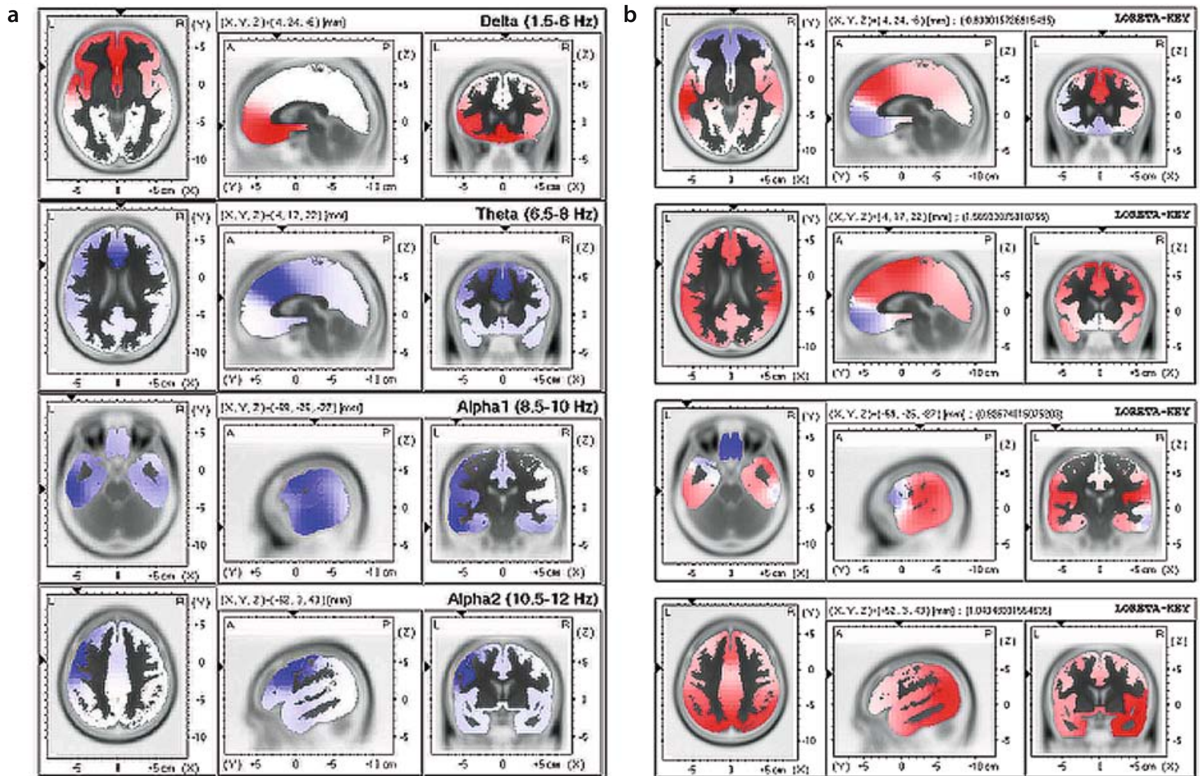


Abb. 12.7. a LORETA-Images der Unterschiede in der regionalen elektrischen Hirnaktivität zwischen neun unbehandelten schizophrenen Patienten und 36 Kontrollen (Pascual-Marqui et al. 1999). **b** EEG-Unterschiede zwischen akuter Verabreichung von 3 mg Haloperidol und Plazebo bei 20 gesunden Probanden (Saletu et al. 2000). Die Images zeigen Voxel-by-Voxel-t-Statistik basierend auf LORETA für die δ-, θ-, α-1- und α-2-Frequenzbänder. In der Patientengruppe signalisiert *Rot* eine Zunahme, *Blau* eine Abnahme der LORETA-Power im Vergleich zu normalen Kontrollen. In jeder Zeile finden sich drei orthogonale Hirnschnitte im Talairach-Raum (geschnitten durch die Region des maximalen t-Werts), wobei das jeweilige Frequenzband *rechts oben* beschrieben ist. Anatomische Strukturen sind in *Grautönen* dargestellt. *Links*: horizontale Schnitte, von oben gesehen, Nase oben; *Mitte*: sagittale Schnitte, von links gesehen; *rechts*: koronare Schnitte, von hinten gesehen. Talairach-Koordinaten: x-Achse von links (*L*) nach rechts (*R*), y-Achse von hinten (*P*) nach vorne (*A*), z-Achse von unten nach oben. Die Lokalisation der maximalen t-Werte wird in den x,y,z-Koordinaten im Talairach-Raum dargestellt und durch *schwarze Dreiecke* auf den Koordinatenachsen angezeigt. Im Vergleich zu Plazebo bewirkt Haloperidol Veränderungen, die den Unterschieden zwischen medikationsfreien schizophrenen Patienten und Kontrollen entgegengesetzt sind, was die Hypothese eines Schlüssel-Schloss-Prinzips in der Diagnose und Pharmakotherapie psychischer Störungen untermauert

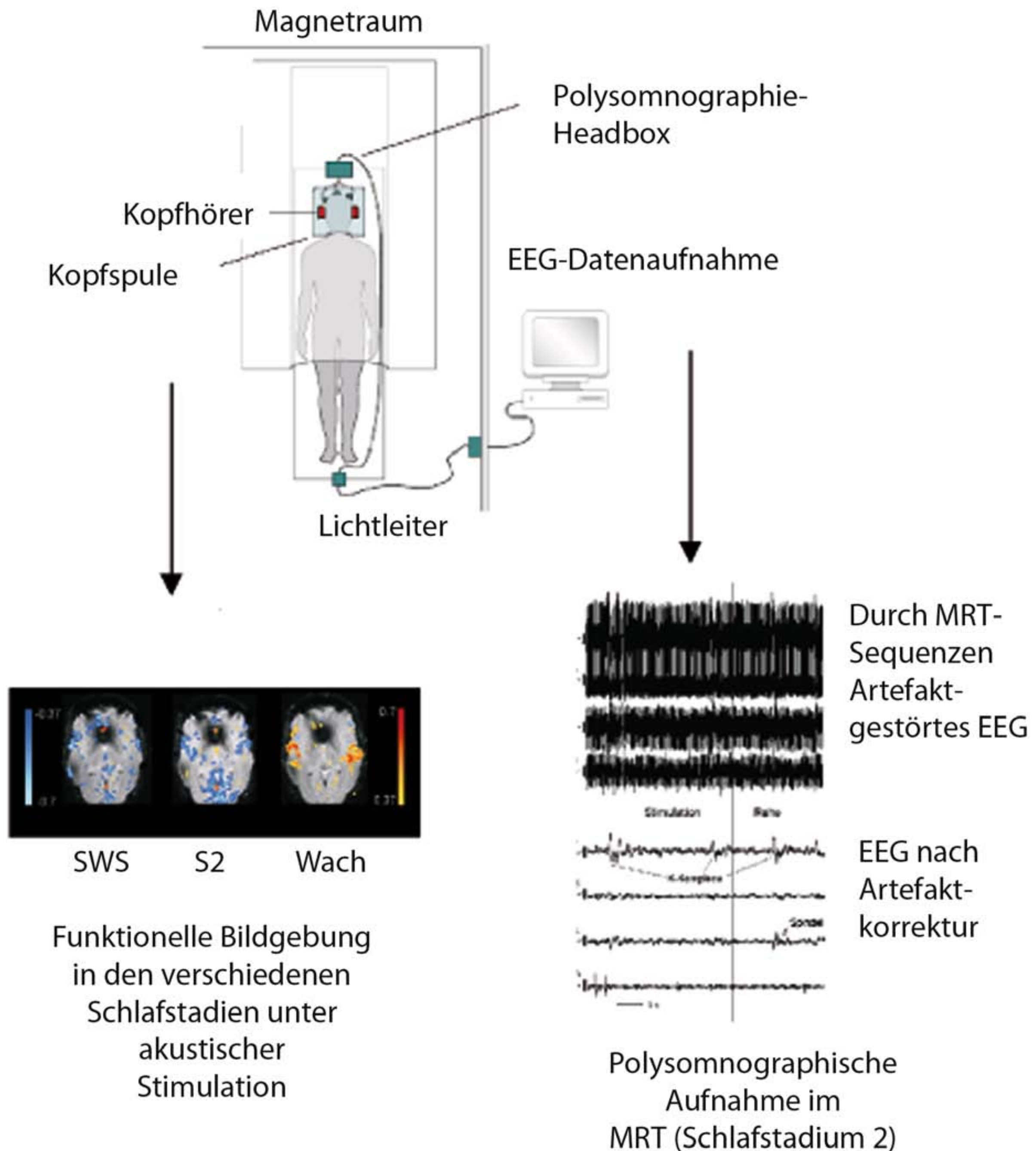


Abb. 13.4. Simultane Aufnahme von fMRT und EEG. Die simultane Ableitung des EEG während der fMRT-Messung ermöglicht die exakte Zuordnung der Schlafstadien. *Links*: Deaktivierung (negativer »blauer« BOLD-Effekt) in kortikalen (überwiegend primärer und sekundärer visueller Kortex) und subkortikalen Regionen im Schlafstadium 2 unter akustischer Stimulation. Nur geringfügige Deaktivierung im Tiefschlaf (*SWS*). Typische Aktivierungsmuster im Wachen im Bereich des auditorischen Kortex unter Stimulation mit Text. *Rechts*: Die Qualität des korrigierten EEG erlaubt die Identifikation einzelner Graphoelemente (z. B. der K-Komplexe), die wiederum mit den MR-Daten korreliert werden können. *SWS* Tiefschlaf (*slow-wave sleep*), *S2* Schlafstadium 2

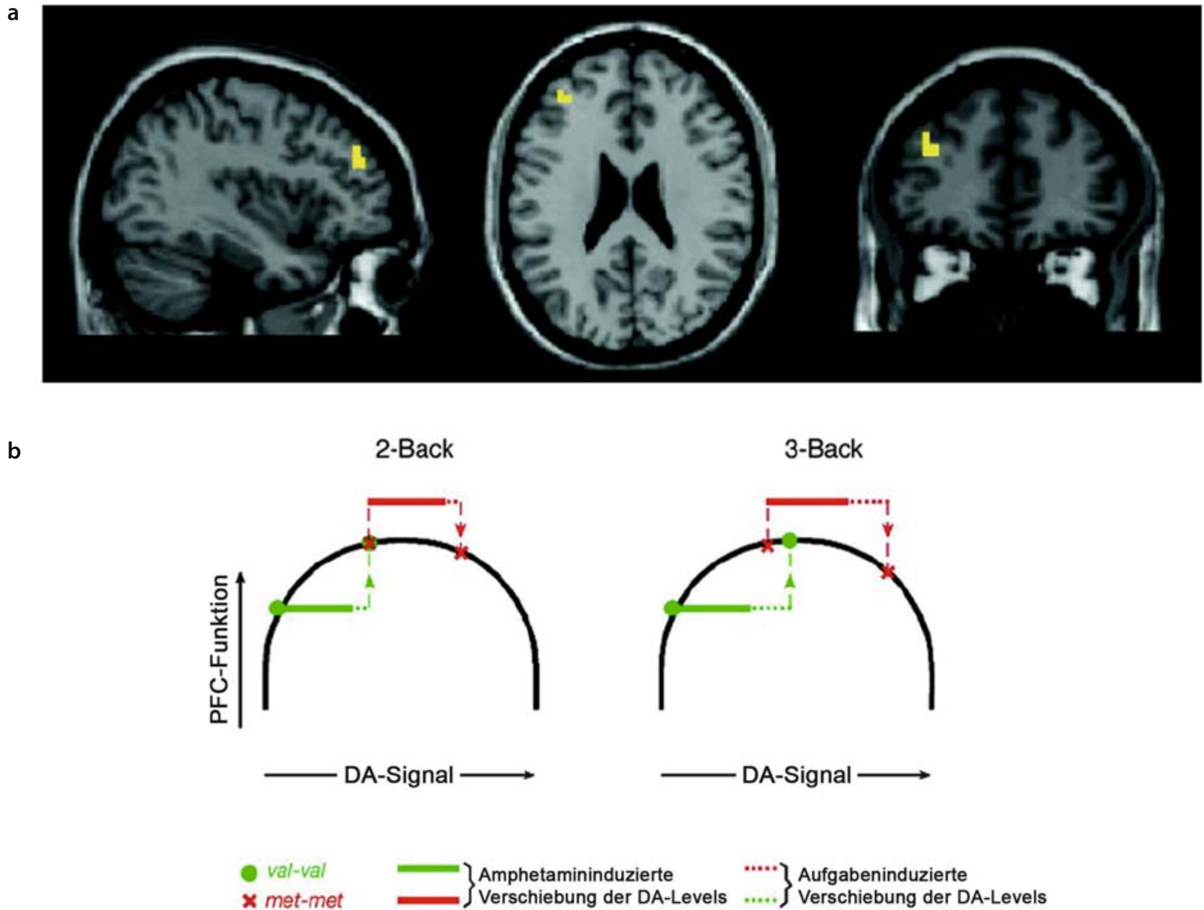


Abb. 17.1. a Sagittale, axiale und koronare Darstellung eines fMRT-Aktivierungsclusters mit einem signifikanten Pharmakon-Genotyp-Interaktionseffekt im linken präfrontalen Kortex. **b** Theoretisches Modell des umgekehrt U-förmigen Modells zur Beziehung zwischen präfrontaler Aktivierung und dopaminergem Tonus (*DA*: Dopamin). Probanden mit *met/met*-Genotyp (*rot*) zeigen nach Amphetamin-Provokation während der 2-Back-Aufgabe nur eine geringe Steigerung des BOLD-Signals. Bei höherer Arbeitsgedächtnislast (3-Back) kam es nach Amphetamin bei dieser Gruppe sogar zu einer Verschlechterung der kortikalen Effizienz, was als ein kombinierter Effekt von Amphetamin und kognitiver Aktivierungsaufgabe auf die präfrontale Dopaminfunktion gewertet wurde. Die *val/val*-Genotypen (*grün*) zeichneten sich hingegen durch eine dopaminerge Unterfunktion aus, die unter allen Anforderungen von einem Amphetamin-Test profitierte und zu einer Signalzunahme führte. (Aus Mattay et al. 2003, © 2003, *National Academy of Sciences*, USA)

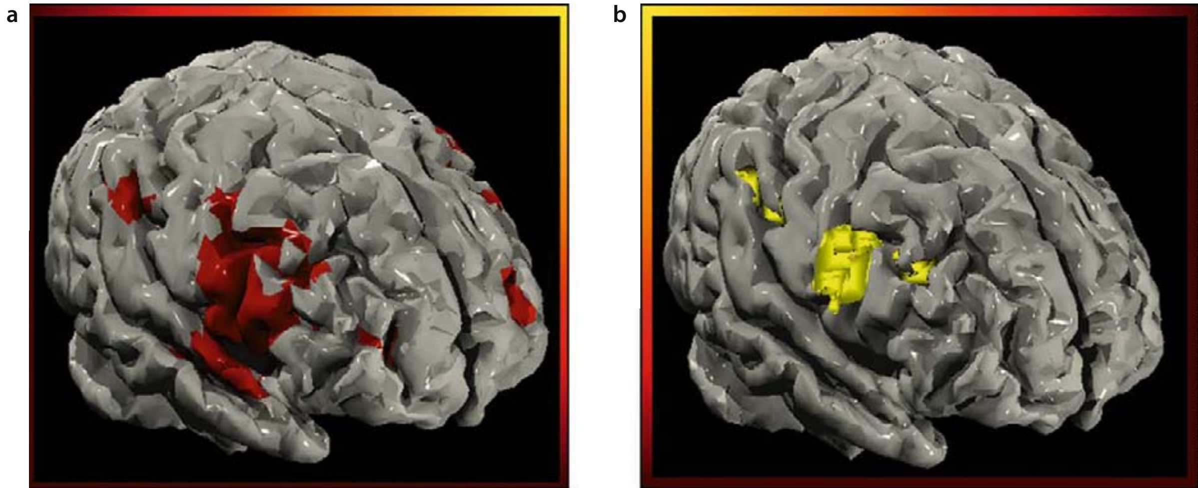


Abb. 17.2. Pharmakologische Modulation präfrontaler Aktivierung unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei schizophrenen Patienten nach Therapie mit Risperidon (Honey et al. 1999). **a** Regionen in *Rot* repräsentieren frontoparietale Aktivierung in Verbindung mit der Arbeitsgedächtnisaufgabe bei allen Untersuchungspersonen (konventionelle und atypische Antipsychotika). **b** Regionen in *Gelb* zeigen die Areale mit verstärkter Aktivierung nach sechswöchiger Therapie mit Risperidon. (Aus Sharma u. Chitnis 2001, © 2001, mit freundlicher Genehmigung von Remedica Publishing, London

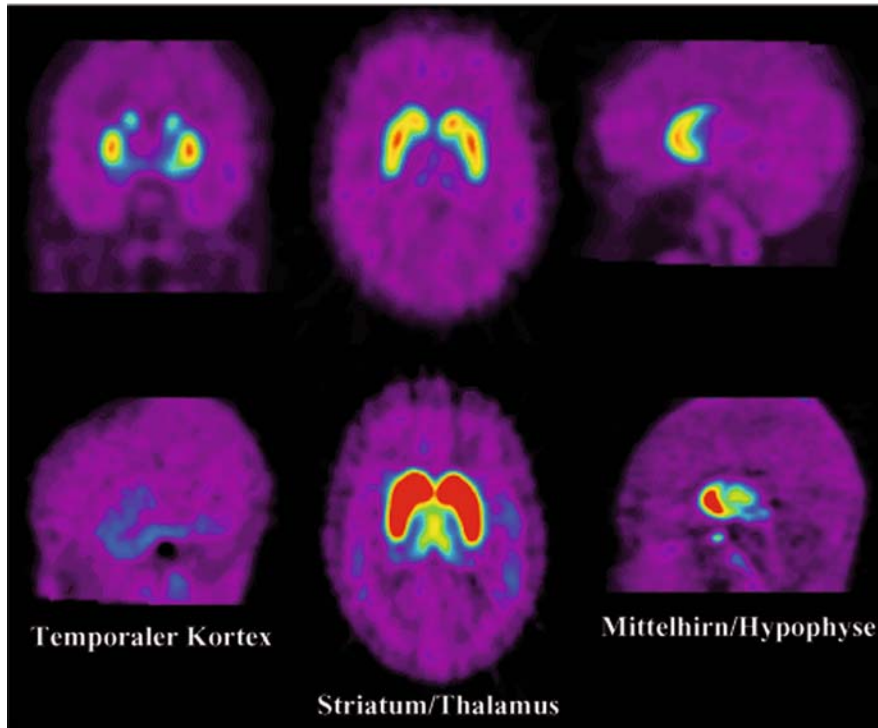


Abb. 18.2. PET-Untersuchungen gesunder menschlicher Probanden mit zwei Liganden für D_2- und D_3-Dopaminrezeptoren unterschiedlicher Affinität. Desmethoxyfallyprid (*obere Reihe*) weist eine K_i von ca. 15 nM auf. Es erlaubt eine reliable Quantifizierung des Zielrezeptors nur im Striatum. Demgegenüber ermöglicht das Analogon Fallyprid (K_i: 38 pM, *untere Reihe*) die Quantifizierung von D_2/D_3-Rezeptoren selbst in Hirnregionen mit sehr niedriger Rezeptordichte, z. B. im temporalen Kortex. (Mod. nach Siessmeier et al. 2005)

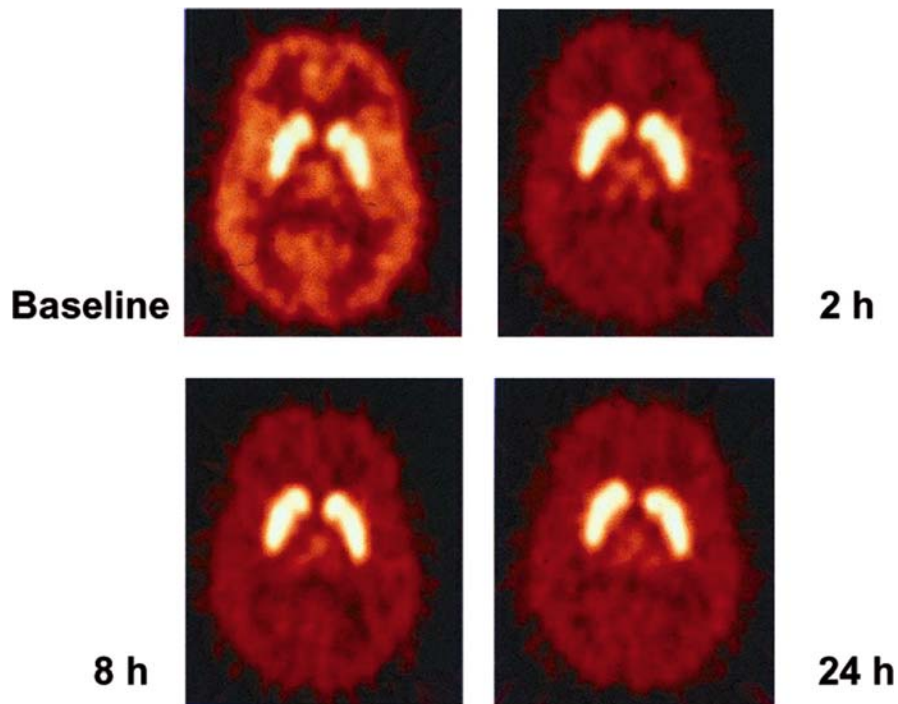
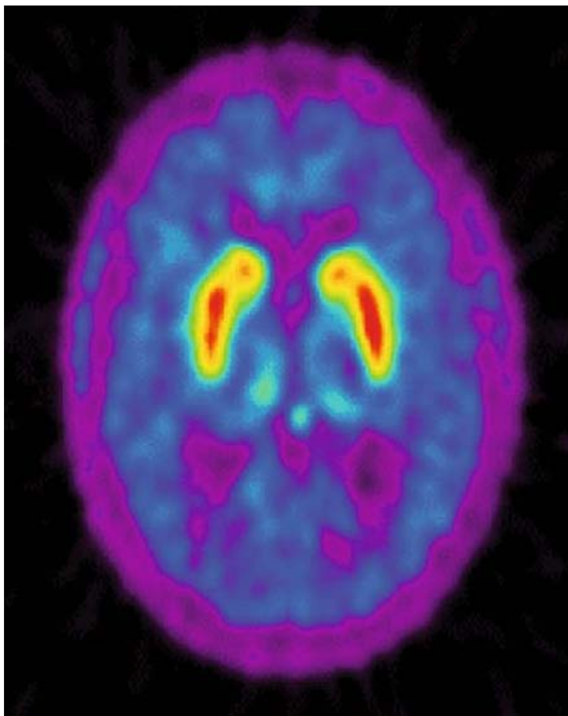


Abb. 18.3. PET-Untersuchung mit [^{11}C]*N*-Methylspiperon ([^{11}C]NMSP) an einem gesunden Probanden. [^{11}C]NMSP bindet nichtselektiv sowohl an D_2-artige Dopaminrezeptoren als auch an 5-HT_2-Rezeptoren (und in geringem Umfang auch an α_1-Rezeptoren). Dabei repräsentiert die Bindung im Striatum die Bindung an D_2-artige Rezeptoren, die Bindung im Kortex die Bindung an 5-HT_2-Rezeptoren (und α_1-Rezeptoren) (*oben links*, Baseline). Nach der Baseline-Untersuchung wurde der Proband mit einer Einzeldosis des selektiven 5-HT_2-Antagonisten M100907 behandelt und seriellen PET-Scans nach 2, 8 und 24 h unterzogen. Während der gesamten Dauer bleiben die kortikalen 5-HT_2-Rezeptoren zu mehr als 80% blockiert. (Mod. nach Gründer et al. 1997)



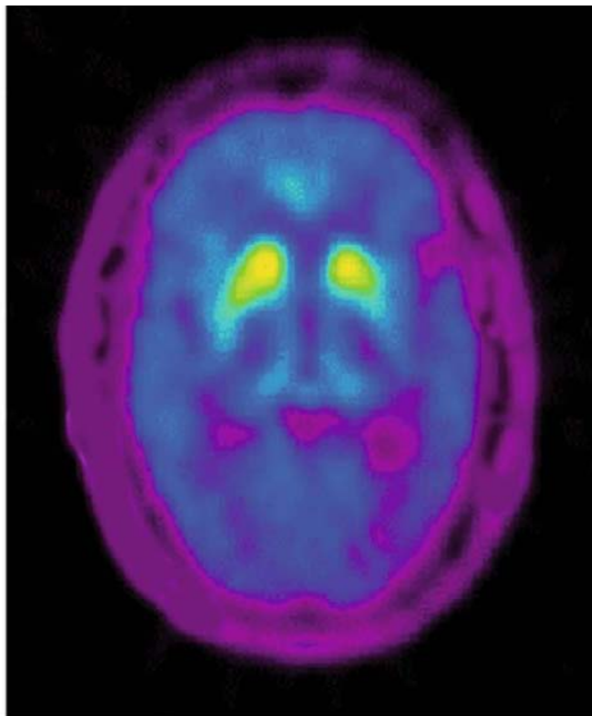


Abb. 18.6. PET-Untersuchungen mit dem Liganden 6-[^{18}F]F-Dopa. Der Ligand markiert präsynaptische dopaminerge Nervenendigungen und gilt als Marker für die Integrität dopaminerger Neurone. *Links*: Normalbefund, *rechts*: Patient mit Morbus Parkinson. In frühen Krankheitsstadien ist zunächst nur das Putamen betroffen; später erfasst der degenerative Prozess auch die Neurone des Nucleus caudatus

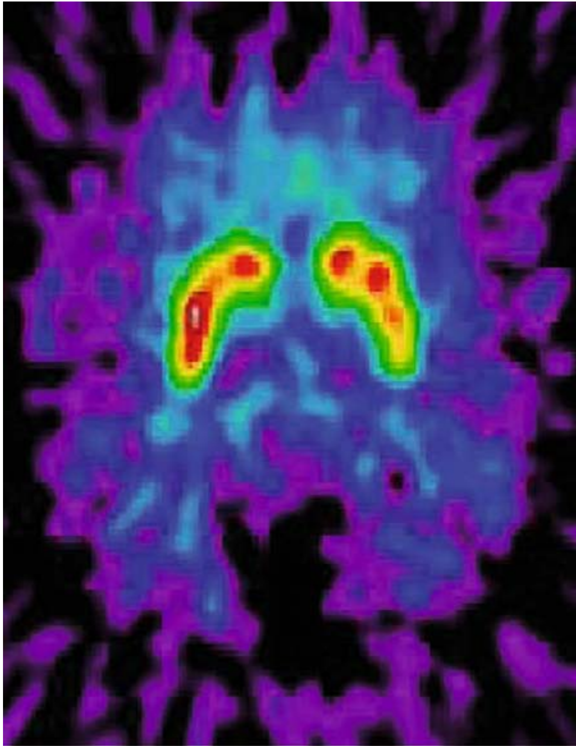
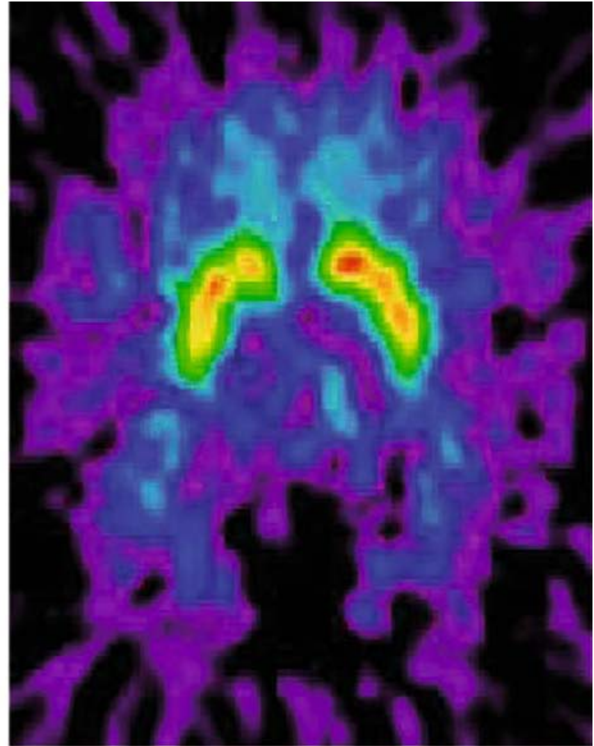



Abb. 18.7. PET-Untersuchungen mit dem Liganden 6-[^{18}F]F-Dopa bei Patienten mit einer schizophrenen Störung vor (*links*) und nach 4- bis 6-wöchiger Behandlung mit Haloperidol (*rechts*). Dargestellt sind gemittelte Bilder der Dopaminsynthesekapazität bei neun Patienten. (Mod. nach Gründer et al. 2003

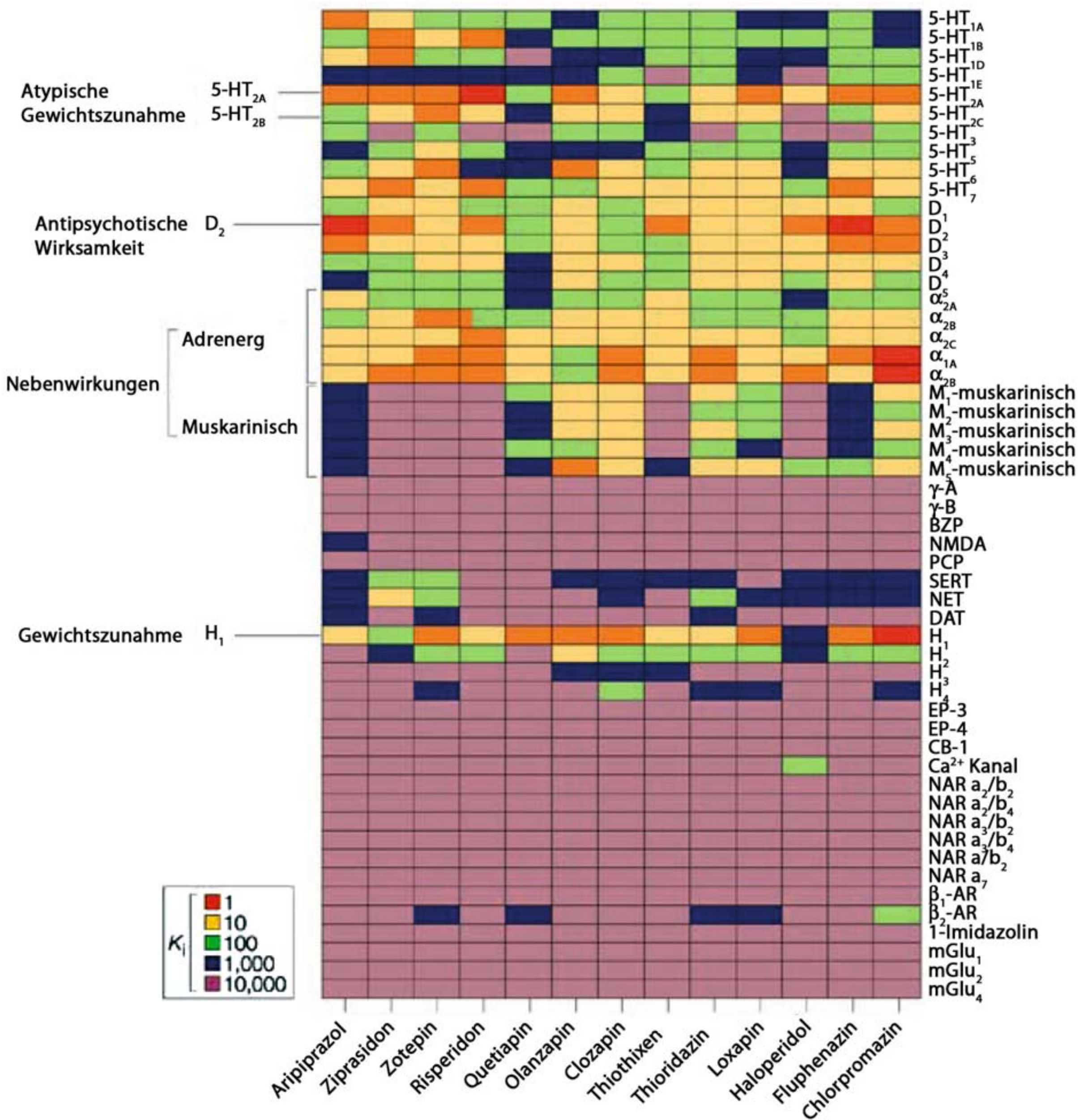


Abb. 29.6. Übersicht über die Rezeptorbindungsprofile der wichtigsten Antipsychotika an einer Vielzahl von Neurorezeptoren und -transportern; *5-HT* Serotonin, *D* Dopamin, α_1 und α_2 Noradrenalin, *M* Acetylcholin, muskarinisch, *H* Histamin, *NAR* Acetylcholin, nikotinisch. Die Affinitäten (Bindungsstärken) sind farblich kodiert, stärkste Bindung *rot* > *orange* > *gelb* > *grün* > *blau* > *violett*. Affinitäten im *blauen* oder *violetten* Bereich spielen für die klinischen Eigenschaften einer Substanz keine Rolle. (Nach Roth et al. 2004)

Sachverzeichnis

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z